

Universitätsspital Zürich
Klinik für Ohren-, Nasen-, Hals- und Gesichtschirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. R. Probst
Interdisziplinäres Zentrum für Schwindel und Gleichgewichtsstörungen
Leiter: PD Dr. med. S. Hegemann

Arbeit unter der Leitung von PD Dr. med. S. Hegemann und Prof. Dr. med. R. Probst

Alexanders Gesetz - Entwicklung der Geschwindigkeit der langsamen Phase des
Nystagmus abhängig von der Augenposition während kalorischer Prüfung

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
Martina Susac
von Dietikon ZH

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. R. Probst
Zürich 2009

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	3
Einleitung	5
Probanden und Methode.....	9
Resultate	15
Diskussion	43
Literaturverzeichnis.....	50
Danksagung	53
Curriculum vitae.....	54

Zusammenfassung

Im Jahr 1912 beschrieb Gustav Alexander das Phänomen, dass die Intensität eines vestibulären Nystagmus, verursacht durch eine Läsion des Vestibularorgans, von der Blickrichtung abhängig ist. Die Intensität des Nystagmus nimmt mit Blick in Richtung der schnellen Phase zu, hingegen in Richtung der langsamen ab. Dieses Phänomen wurde später als Alexanders Gesetz bekannt. Obwohl Kliniker bei fast jedem Patienten mit vestibulärem Nystagmus Alexanders Gesetz beobachten können, sind die genauen neurophysiologischen Vorgänge nicht vollständig geklärt.

Wir haben Alexanders Gesetz bei 12 gesunden Probanden untersucht. Die Probanden wurden einer unilateralen kalten (30°C), warmen (44°C) oder einer bilateralen bithermalen (30°C und 44°C) Ohrspülung unterzogen. Wir waren interessiert am zeitlichen Auftreten von Alexanders Gesetz, der zeitlichen Entwicklung und der Abhängigkeit der dreidimensionalen Geschwindigkeit der langsamen Phase des Nystagmus von der Augenposition. Die Geschwindigkeit des Nystagmus sowie die Augenposition wurde mit Hilfe der Magnetokulographie (sclereal search coil, Skalar Instruments, Delft, Netherlands; magnetischer Rahmen, Rempel-type system, modifiziert durch A. Lasker, Baltimore, MD) ermittelt und mittels MatLab Software© (The MathWorks, Boston MA) gemessen und berechnet. Für die Darstellung der Figuren wurde das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel© (Microsoft Corporation) verwendet.

Bei fast allen Versuchen (17/19) konnte die Abhängigkeit der Intensität des Nystagmus von der Augenposition (Alexanders Gesetz) nachgewiesen werden. Das erste Auftreten von Alexanders Gesetz konnte durchschnittlich 16 s nach Beginn der Ohrspülung nachgewiesen werden. Die Analyse der Reizmuster zeigte, dass auch ein physiologischer Reiz, wie dies eine bilaterale Spülung annäherungsweise simuliert, Alexanders Gesetz auslösen kann. Die Abhängigkeit der Geschwindigkeit der langsamen Phase des Nystagmus von der Augenposition entwickelte sich mit Zeitkonstanten von 38, 26 und 22 s für die warme, kalte bzw. bilaterale Ohrspülung. Nach Beendigung der kalorischen Spülung nahm der vestibuläre Nystagmus schneller ab als die von der Augenposition abhängige Driftgeschwindigkeit (Alexanders Gesetz). Der vestibuläre Nystagmus nahm mit Zeitkonstanten von 55, 82, 57 s bei der warmen, kalten und bilateralen Stimulation ab, hingegen waren die Zeitkonstanten von Alexanders Gesetz deutlich länger (133, 253 und 89 s). In der dreidimensionalen Analyse zeigte sich eine Abhängigkeit der vertikalen und torsionellen Geschwindigkeit von der horizontalen Blickposition gemäss Alexanders Gesetz.

Wir konnten ebenfalls eine Änderung des horizontalen, vertikalen und torsionellen Geschwindigkeitsverlaufes bei Änderung der vertikalen Blickposition messen, wobei hier ein komplexerer Zusammenhang ermittelt wurde.

Obwohl Alexanders Gesetz schon lange bekannt ist und bereits seit längerem wissenschaftlich untersucht wird, sind die zugrundeliegenden neurophysiologischen Vorgänge nicht genau bekannt. Vielmehr müssen die bestehenden Erklärungsmodelle zu Alexanders Gesetz nach oben genannten Resultaten überprüft und überdacht werden. Bei unserer Versuchsanordnung konnten wir bei fast allen Probanden und Reizmustern (kalter, warmer und bilateraler bithermaler Ohrspülung) Alexanders Gesetz nachweisen. Mit einer neu entwickelten Methode konnten wir das erste Auftreten der Abhängigkeit der Intensität des Nystagmus von der Augenposition früher als in bisherigen Untersuchungen nachweisen. Die Analyse unserer Daten der zeitlichen Entwicklung, der Reizmuster bzw. des Auslösers sowie der dreidimensionalen Ausrichtung von Alexanders Gesetz führten uns zu neuen Schlüssen bezüglich der Mechanismen von Alexanders Gesetz. Wir denken, dass das Phänomen von Alexanders Gesetz nicht ein simpler Kompensationsmechanismus ist, welcher durch einen horizontalen und einen vertikalen/torsionellen Integrator erzeugt wird, sondern wahrscheinlich auf eine Instabilität in einem dreidimensional ausgerichteten neuronalen Netzwerk zurückzuführen ist.

Einleitung

Gustav Alexander beschrieb im Jahre 1912 das Phänomen, dass sich die Intensität eines vestibulären Nystagmus, verursacht durch eine Läsion des Vestibularorgans, je nach Blickrichtung ändert. Er unterteilte den Nystagmus in 3 Intensitätsgrade.

Die Intensität des Nystagmus wird nur aus dem Verhältnis des Nystagmus zur Blickrichtung erkannt. Nystagmus geringer Intensität ist nur nachweisbar beim Blick nach derselben Seite, z.B. ein nach rechts gerichteter, wenig intensiver Nystagmus nur beim Blick nach rechts (erster Intensitätsgrad). Der zweite, mittlere Intensitätsgrad ist gegeben, wenn der Nystagmus beim Blick nach derselben Seite und beim Blick geradeaus (nach einem mehrere Meter entfernten Ziel oder ohne Fixation hinter der Abelschen Brille) nachweisbar ist. Beim dritten, stärksten Intensitätsgrad erweist sich der Nystagmus von der Blickrichtung gänzlich unabhängig und ist bei jeder Stellung des Bulbus, auch beim Blick nach der Gegenseite erkennbar. So wird dann z.B. ein nach links gerichteter Nystagmus auch durch den Blick nach rechts nicht gehemmt (Alexander, 1912, S. 84).

Der Nystagmus nimmt folglich bei Blick in Richtung der schnellen Phase des Nystagmus an Intensität zu, in Richtung der langsamen Phase hingegen ab. Dieses Phänomen wurde als Alexanders Gesetz bekannt. Klinisch kann dieses Phänomen bei fast jedem Patienten mit vestibulärem Nystagmus beobachtet werden.

Um Alexanders Gesetz zu untersuchen führten wir bei gesunden Probanden eine kalorische Ohrspülung durch. Dabei waren wir interessiert am Auftreten sowie der zeitlichen Entwicklung der dreidimensionalen Abhängigkeit der langsamen Phase des Nystagmus von der Augenposition.

Der Vestibularapparat setzt sich zusammen aus drei Bogengängen, dem Sacculus und dem Utriculus. Die Bogengänge registrieren Drehbeschleunigungen, die Linearbeschleunigungen werden vom Sacculus und Utriculus wahrgenommen. Eine Läsion im Vestibularapparat peripherer Ursache (Innenohr, N. vestibulocochlearis) führt zu einem vestibulären Nystagmus. Dieser wird bei einer vestibulären Störung oft von einem Blickrichtungsnystagmus überlagert (Büttner und Siebold, 1998). Ein Blickrichtungsnystagmus entsteht, wenn die Blickhaltefunktion gestört ist. Das Einhalten

einer Augenposition erfordert eine Muskelaktivierung, welche über verschiedene Motorneurone gesteuert wird (Leigh und Zee, 2006). Die elastischen Kräfte der Augenmuskeln ziehen das Auge stets in eine Ruheposition, die in etwa dem Geradeausblick entspricht. Wenn nun eine andere Blickposition eingenommen und gehalten werden soll, braucht es einerseits einen Impuls (Geschwindigkeitssignal), welcher zu einer phasischen Muskelkontraktion führt, andererseits einen Innervationsschritt (Positionssignal), welcher zu einer tonischen Muskelkontraktion führt (Büttner und Siebold, 1998; Leigh und Zee, 2006). Der erste Impuls sorgt dafür, dass das Auge gegen die elastischen Widerstände der Orbita die neue Position einnehmen kann. Die tonische Muskelkontraktion sorgt dafür, dass das Auge entgegen den elastischen Rückstellkräften in seiner neuen Position gehalten werden kann. Um die Blickhaltefunktion zu gewährleisten, ist ein genaues Augenpositionssignal notwendig. Im Zentralnervensystem werden prämotorische Signale für Augenbewegungen als Geschwindigkeitssignale kodiert. Um ein Augengeschwindigkeitssignal in ein Augenpositionssignal umzuwandeln, bedarf es einer Integration im mathematischen Sinne (Robinson, 1975; Leigh und Zee, 2006). Ein neuronaler Integrator wurde erstmals von Robinson (1975) postuliert. Tierexperimente ließen vermuten, dass sich die Schlüsselregion für die Integration der horizontalen Augengeschwindigkeitssignale im Nucleus prepositus hypoglossi befindet und für die Integration der vertikalen und torsionellen Augengeschwindigkeitssignale im Nucleus Cajal (Brodal et al., 1983; Langer et al., 1986; McFarland et al., 1992; Clarke et al., 1993, zitiert nach Leigh und Zee, 2006). Kommt es zu einer Beeinträchtigung dieses Integrators, kann die Blickhaltefunktion nicht aufrecht erhalten werden. Die elastischen Rückstellkräfte der Augenmuskeln führen dazu, dass das Auge zur Mitte hin zurückdriftet. Die darauffolgende Korrektursakkade bewegt das Auge wieder in die exzentrische Position. Die Summation dieser zwei Bewegungen führt zum Blickrichtungsnystagmus. Die initiale Driftgeschwindigkeit fällt nach medial exponentiell ab und ist von der Zeitkonstante des neuronalen Integrators abhängig.

Bereits in früheren wissenschaftlichen Untersuchungen wurde der akute vestibuläre Ausfall durch eine Kaltwasserspülung simuliert (Doslak et al., 1982; Robinson et al., 1984). Das Phänomen von Alexanders Gesetz konnte dadurch nachgewiesen werden und die zeitliche Entwicklung verfolgt werden. Robinson (1984) beschrieb, dass sich Alexanders Gesetz erst 20- 46 s nach Beginn des vestibulären Nystagmus entwickelt und ein Maximum nach 25 s erreicht. Die verspätete Entwicklung wurde von Robinson (1984), in Anlehnung an die Hypothese von Hess (1982), als zentraler adaptiver Mechanismus beschrieben. Das zentralnervöse System wäre demnach im Stande, bei anhaltendem (über 25 s)

unphysiologischem Aktivitätsmuster im vestibulären System eine vestibuläre Läsion zu registrieren. Als Antwort auf dieses vestibuläre Defizit würde es zu einem Kompensationsmechanismus kommen, welcher die neuronalen Kreisläufe stört. Dies führe zur Beeinträchtigung des neuronalen Integrators, die Zeitkonstante nehme ab und die Blickhaltefunktion könne nicht aufrecht erhalten werden. Alexanders Gesetz wird dementsprechend auf die Überlagerung eines vestibulären Nystagmus von einem Blickrichtungsnystagmus erklärt. Ein vestibuläres Defizit, als unphysiologisches Aktivitätsmuster, führt zu einem Ungleichgewicht an Informationsgewinnung in den Bogengängen links und rechts, wie dies bei einem Vestibularisausfall entsteht oder durch eine kalorische Reizung simuliert werden kann. Ein zusätzlich entstehender Blickrichtungsnystagmus ist dem vestibulären Nystagmus bei Blick in Richtung der langsamen Phase entgegengesetzt, so dass die Gesamtgeschwindigkeit in dieser Richtung reduziert wird. Bei Blick in Richtung der schnellen Phase addieren sich aber die Geschwindigkeiten der beiden Nystagmusformen und der Nystagmus wird verstärkt. Gemäss dieser Hypothese würde das Phänomen von Alexanders Gesetz, als Kompensationsmechanismus entstehen. Der Nachteil, dass sich der Nystagmus in eine Richtung verstärkt, würde in Kauf genommen werden, um wenigsten bei Blick in die andere Richtung den Nystagmus und damit die Sehbehinderung zu minimieren. Alexanders Gesetz würde demnach nur bei unphysiologischen Reizmustern auftreten, hingegen nicht bei physiologischen Reizmustern. Robinson et al. (1984) konnten Alexanders Gesetz tatsächlich nur bei unilateraler kalorischer Reizung, nicht aber bei sinusförmiger Drehung oder konstanter Winkelbeschleunigung nachweisen. Wegen der geringen Zahl der untersuchten Probanden und der relativ schwachen und kurzfristigen rotatorischen Stimulation stellten wir diese Theorie in Frage und selbst bei Reproduktion ihrer Ergebnisse sahen wir einen wertvollen Informationsgewinn in der dreidimensionalen Analyse des Nystagmus und dessen Beeinflussung durch Alexanders Gesetz.

Ein physiologischer Reiz des Vestibularorgans entsteht bei Kopfdrehung. Durch die bei der Kopfdrehung verursachte Flüssigkeitsbewegung im Endolymphraum des entsprechenden Bogenganges kommt es zu einer Verschiebung der Endolymphe und damit der Kupula. Dabei werden die Stereozilien der Haarzellen gegenüber dem Kinozilium verkippt. Im Vestibularorgan, in welchem die Auslenkung der Stereozilien in Richtung des Kinoziliums stattfindet, kommt es durch Depolarisation zu einer Stimulation und dadurch zur Erhöhung der Ruheaktivität. Auf der anderen Seite kommt es durch Auslenkung entgegen

dem Kinozilium durch Hyperpolarisation zu einer Inhibition und dadurch zu einer Verringerung der Ruheaktivität.

Wir wollten in unserer Arbeit ein möglichst physiologisches Reizmuster schaffen, um zu überprüfen, ob Alexanders Gesetz tatsächlich nur durch einen unphysiologischen Reiz ausgelöst werden kann. Dazu haben wir eine simultane bilaterale bithermale kalorische Spülung (mit 33°C bzw. 44°C) durchgeführt. Falls der Stimulationsreiz einen Einfluss auf die Entstehung von Alexanders Gesetz hat, würden wir bei der bilateralen Spülung eine kleinere Änderung der Geschwindigkeit bei Augenpositionswechsel, d.h. eine kleinere Steigung von Alexanders Gesetz, erwarten als bei der unilateralen Spülung. Sollte Alexanders Gesetz aber, wie von uns vermutet, nicht von der unphysiologischen Reizart abhängig sein, sondern lediglich von der Stärke des Nystagmus, so wären Nystagmus und Alexanders Gesetz bei der bilateralen bithermalen Reizung stärker als bei der unilateralen. Außerdem könnte untersucht werden, ob die Zeitkonstante des neuronalen Integrators linear zur Nystagmusstärke reduziert wird, oder ob sich eine Sättigung bei sehr starkem Nystagmus beobachten lässt. Letztere wurde bisher noch nicht beschrieben.

Der kalorische Nystagmus schlägt gewöhnlich nicht rein horizontal, sondern besitzt auch eine vertikale und torsionelle Komponente. Daher haben wir auch die horizontale und vertikale Geschwindigkeit abhängig von der horizontalen Blickposition untersucht. Um die Beteiligung des vertikalen und torsionellen Integrators weiter zu beschreiben, haben wir auch die horizontale, vertikale und torsionelle Geschwindigkeitsänderung bei vertikaler Blickpositionsänderung untersucht.

Zusammenfassend dient die Studie einer umfassenden dreidimensionalen Beschreibung und Analyse von Alexanders Gesetz während kalorischer Prüfung.

Probanden und Methode

Probanden

Wir haben 12 gesunde Probanden untersucht, 4 Frauen und 8 Männer im Alter zwischen 23 und 42 Jahren. Die Probanden wurden über das Ziel, die Methode und die Risiken aufgeklärt und haben ihre schriftliche Zustimmung gemäß Helsinki Deklaration gegeben. Unsere Probanden litten an keiner vestibulären Störung, weder während der Durchführung der Versuche noch früher. Unser Antrag zur Durchführung der Versuche wurde bei der lokalen Ethikkommission genehmigt.

Kalorische Reizung des Vestibularapparates

Eine Temperaturänderung am Bogengang, hervorgerufen durch eine kalorische Spülung des äußeren Gehörganges, führt gemäss der Hypothese von Bárány (1907) zu einer Konvektionsströmung der Endolymphe und damit zu einer Kupulaausbuchtung. Die Richtung der Endolymphströmung ist abhängig von der Temperatur des Reizes. Warmreizung führt zu einer ampullopetalen Bewegung der Endolymphe und somit zu einer utrikulopetalen Kupulaauslenkung. Kaltes Wasser führt zu einer ampullofugalen Endolymphbewegung und damit zu einer utrikulofugalen Kupulaauslenkung. Eine utrikulopetale Kupulaauslenkung führt zu einer Depolarisation der Sinneszellen und damit zu einer Erhöhung des Ruhetonus im gleichseitigen Vestibularapparat. Es resultiert ein vestibulärer Nystagmus mit ipsilateraler Schlagrichtung. Eine utrikulofugale Kupulaauslenkung führt zur Hyperpolarisation der Sinneszellen und damit zur Abschwächung des Ruhetonus im gleichseitigen Vestibularapparat. Ein vestibulärer Nystagmus mit kontralateraler Schlagrichtung resultiert daraus (Boenninghaus und Lenarz, 2005). Somit führt eine Warmspülung rechts bzw. eine Kaltspülung links zu einem Rechtsnystagmus, eine Warmspülung links bzw. eine Kaltspülung rechts zu einem Linksnystagmus. Eine bilaterale Spülung mit Warmspülung rechts und Kaltspülung links führt zu einem Rechtsnystagmus.

In Tabelle 1 sind die Probanden mit den jeweiligen Reizmustern und den dadurch ausgelösten Nystagmen aufgelistet. Die kalorischen Reizgeräte (Variotherm plus), die wir verwendet haben, werden von der Firma Atmos (Medizin Technik GmbH & Co.KG, Lenzkirch) hergestellt.

Technische Einrichtungen

Für die kalorische Spülung, die zur thermischen Reizsetzung dient, wurden weiche Silikonschläuche (Innendurchmesser 2 mm, Außendurchmesser 3 mm; Bess Medizintechnik GmbH, Berlin, Deutschland) verwendet, um die Gefahr einer Verletzung des äußeren Gehörgangs oder des Trommelfells auf ein Minimum zu reduzieren. Als Wasserauffangvorrichtung dienten spezielle Lärmschutzkapseln mit einer Wasser-Ableitvorrichtung.

Um den horizontalen Bogengang in die von uns gewünschte Positionen auszurichten, wurden die Probanden in einen Drehstuhl mit 3 servogetriebenen Achsen (gesteuert mit der digitalen Steuereinheit Acutrol™; Acutronic, Medical Systems AG, Switzerland; kontrolliert durch Acutrol und Labview Software) gesetzt. Dieser wurde mit Polstern ausgekleidet je nach Körpergröße der Probanden. Aus Sicherheitsgründen und als Rückhaltesystem wurden Sicherungsgurte verwendet. Mit Hilfe von thermoplastischen Gesichtsmasken (Sinmed BV, Reeuwijk, Niederlande) konnte der Kopf der Probanden ausgerichtet und am Drehstuhl fixiert werden. Eigenbewegungen des Kopfes wurden so praktisch unmöglich. Die thermoplastischen Gesichtsmasken konnten nach einem warmen Wasserbad der Kopfform des jeweiligen Probanden präzise angepasst werden, wobei für Augen und Mund Aussparungen in der Maske vorhanden waren.

Die 3D Augenposition wurde mittels Magnetokulographie gemessen. Dabei wurden spezielle Kontaktlinsen mit eingelassenen Kupferdrähten verwendet (Skalar Instruments, Delft, Niederlande). Der Kopf des Probanden befand sich in einem magnetischen Rahmen (System hergestellt von Primelec, Regensdorf, Schweiz), in welchem Magnetfelder einen Strom im Kupferdraht erzeugten. Die Augenpositionssignale wurden digitalisiert und mittels MatLab Software© (The MathWorks, Boston, MA, USA) analysiert.

Um den Nystagmus bei verschiedenen Augenpositionen zu messen, wurden die Probanden angehalten einen Laserpunkt auf einer zwei Meter entfernt liegenden Leinwand zu verfolgen. Um eine visuelle Fixation zu verhindern, wurde ein gepulster Laser (20 ms lang alle 2 s) verwendet. Der Laserpunkt wechselte alle 5 s mit einer Geschwindigkeit von 60 °/s die Richtung.

Durchführung

Vor der Durchführung der Ohrspülung wurde otoskopisch sichergestellt, dass die Gehörgänge der Probanden frei und die Trommelfelle intakt und reizlos waren. Es folgte die vorsichtige

Einlage der weichen Röhrchen in beide Gehörgänge für die anschließende kalorische Spülung. Die als Wasserauffangvorrichtung dienenden Lärmschutzkapseln wurden aufgesetzt. Die Probanden wurden anschließend in den Drehstuhl gesetzt und mit einem 4-Punkte-Pilotengurt angeschnallt. Zur Stabilisierung des Kopfes wurde nun die thermoplastische Gesichtsmaske angelegt. Nach Lokalanästhesie der Bindehaut mit Oxybuprocain Tropfen (4%) wurde die Kontaktlinse ins rechte Auge eingesetzt. In der Mitte der Kontaktlinse war als Schutz für die Kornea ein Loch ausgespart. Es folgte die Kalibrierung der Kontaktlinse im magnetischen Rahmen.

Initial wurde eine Kontrollrunde ohne kalorische Spülung durchgeführt, um die Zeitkonstante des neuronalen Integrators in Ruhe zu bestimmen. Die Versuche fanden in Dunkelheit statt. Die Probanden wurden im Drehstuhl 30° nach vorne gekippt, so dass der horizontale Bogengang waagrecht zu stehen kam. Nach 60 s wurde der Drehstuhl mit einer konstanten Beschleunigung von 50 °/s² 60° nach hinten in die Rückenlage (sogenannte Optimumstellung nach Brünings) gekippt. In dieser Position stand der horizontale Bogengang etwa senkrecht. Die Probanden wurden umgehend angehalten, den pulsierenden Laserpunkt zu verfolgen. Dieser bewegte sich für jeweils 5s in 4 verschiedene Richtungen (25° nach links, 25° nach rechts, 20° nach oben und 20° nach unten). Die Daten dienten als Kontrollwerte für alle weiteren Berechnungen.

Die Probanden wurden zurück in die Ausgangslage gebracht, danach 30° nach vorne gekippt (waagrechte Stellung des horizontalen Bogenganges) und die kalorische Spülung wurde initiiert. In dieser nicht stimulierenden Lage konnte ein stabiler thermischer Gradient über dem horizontalen Bogengang durch die kalorische Spülung erzeugt werden, ohne dass störende Artefakte durch Eigenschaften der thermischen Dynamik während der kalorischen Transmission entstehen würden. Die Ohrspülung erfolgte entweder mit kaltem (33°C), warmem (44°C) oder bilateralem (33°C rechts, 44°C links) Wasserstrom. Nach 60 s wurden die Probanden nach hinten in die Optimumstellung gekippt. In dieser Lage stand der horizontale Bogengang etwa senkrecht und wurde somit abrupt stimuliert. Sofort nach der Kippung verfolgten die Probanden das pulsierende Laserzielobjekt. Dieses bewegte sich erst 60 s lang alle 5 s alternierend von links (25°) nach rechts (25 °), dann während weiteren 60 s nach oben (20°) und unten (20°). Für die verbleibende Zeit alterierte das Laserzielobjekt nur noch in der horizontalen Ebene. Die Spülung wurde nach 4 Minuten beendet, die Augenbewegungen wurden für ein paar weitere Minuten beobachtet.

Datenanalyse

Die gesamte Datenerfassung und -analyse wurde mit der Software Matlab© (MathWorks Inc, Natick, MA, USA) durchgeführt. Die Daten wurden in einem rechtshändigen Koordinatensystem dargestellt. Um die Augenpositionen zu beschreiben wurden Rotationsvektoren benutzt (Hepp 1990; Tweed 1990). Zur Veranschaulichung der Orientierung der verwendeten Rotationsvektoren wurde die Drei-Finger-Regel verwendet. Die Daten (horizontalen und torsionellen) der Probanden mit einem resultierenden Linksnystagmus (Warmspülung links, Kaltspülung rechts) wurden so gespiegelt, dass es scheint als würden auch sie einen Rechtsnystagmus haben mit der langsamen Phase nach links.

Zuerst wurden Sakkaden, basierend auf Geschwindigkeits- und Störsignalkriterien, mittels eines interaktiven Computerprogramms automatisch aufgedeckt. Anschließend haben wir die gekennzeichneten Sakkaden überprüft und Blinzelartefakte entfernt. Wir haben für jede langsame Phase des Nystagmus die mittlere Augenposition und Geschwindigkeit berechnet.

Die Berechnung der Entwicklung der Geschwindigkeit der langsamen Phase des Nystagmus abhängig von der Augenposition wurde im Allgemeinen mittels linearer Regressionsanalyse durchgeführt. Die nachfolgende mathematische Gleichung 1 beschreibt die Geschwindigkeitsentwicklung in den ersten 60 s:

Gleichung 1.

$$V = \left(A_{vest} e^{-t\tau_{vest}} - A_{vest} \right) + \left(A_{adpt} e^{-t\tau_{adpt}} - A_{adpt} \right) + \left(PA_p e^{-t\tau_p} - A_p \right)$$

Gleichung 1. V = Geschwindigkeitsänderung. A_{vest} = reizabhängige vestibuläre Amplitude.

τ_{vest} = vestibuläre Zeitkonstante. A_{adpt} = adaptive Amplitude. τ_{adpt} = adaptive Zeitkonstante.

PA_p = positionelle Amplitude. τ_p = positionelle Zeitkonstante.

Die mathematische Gleichung setzt sich zusammen aus drei Teilen. Der erste Teil beschreibt in Form einer Exponentialfunktion die Geschwindigkeitsveränderung der langsamen Phase, welche durch die vestibuläre Stimulation bestimmt wird. Der zweite Teil beschreibt die Abhängigkeit der Geschwindigkeit von der vestibulären Adaptation. Diese kommt einerseits durch zentrale Anpassungsvorgänge zustande, andererseits durch periphere Mechanismen. Wenn das ganze Gleichgewichtsorgan dieselbe Temperatur angenommen hat, wird kein Reiz

mehr ausgeübt, da kein thermischer Gradient mehr darauf wirkt. Der dritte Teil beschreibt die Geschwindigkeitsänderung abhängig von der Augenposition.

Um den Zeitpunkt des ersten Auftretens einer Geschwindigkeitsänderung abhängig von der Augenposition zu ermitteln, wurden die ersten beiden Teile der Gleichung 1, welche die vestibuläre Komponente der Geschwindigkeitsänderung beschreiben, berechnet und abgezogen. So bleibt nach Abzug nur noch die von der Augenposition abhängige Komponente. Um die Geschwindigkeitsänderungen, welche von der Augenposition abhängig sind, zu bestimmen wurde ein linearer Fit (Ausgleichsrechnung) durch die horizontalen Augengeschwindigkeiten als Funktion der horizontalen Augenpositionen in aufeinanderfolgenden Datenblöcken berechnet. Ein Datenblock ist der Zeitabschnitt, in dem der Proband bemüht war in eine Richtung zu schauen (25° rechts dann 25° links). So konnte bei statistisch signifikanter Steigung der Zeitpunkt vom ersten Auftreten von Alexanders Gesetz bestimmt werden (mittels Bonferroni Korrektur). Mit dieser Methode wird vermieden, dass Geschwindigkeitsänderungen, welche durch die vestibuläre Komponente verursacht werden, fälschlicherweise als Abhängigkeit von der Augenposition gewertet werden.

Für die Berechnung der Geschwindigkeitsänderung nach Beendigung der kalorischen Spülung wurde Gleichung 2 benutzt:

Gleichung 2.

$$V = \frac{A_{vest_aus} + PA_{p_aus}}{\left((A_{vest_aus} - bias) e^{-(t-t_{aus})\tau_{vest_aus}} + bias \right) + \left(PA_{p_aus} e^{-(t-t_{aus})\tau_{p_aus}} \right)}$$

Gleichung 2. V = Geschwindigkeitsänderung nach Beendigung der kalorischen Spülung.

A_{vest_aus} = reizabhängige vestibuläre Amplitude nach Beendigung der kalorischen Spülung.

PA_{p_aus} = positionelle Amplitude nach Beendigung der kalorischen Spülung. τ_{vest_aus} = adaptive Abklingkonstante. τ_{p_aus} = positionelle Abklingkonstante.

Nach Beendigung der kalorischen Spülung folgte zuerst ein Zeitabschnitt mit konstanter Geschwindigkeit. Der exponentielle Abfall der Augengeschwindigkeit erfolgte nicht sogleich nach Beendigung der Reizsetzung, sondern erst mit einer gewissen Verzögerung. So beschreibt die Gleichung 2 im ersten Teil ein Plateau konstanter Geschwindigkeit, und im

zweiten den exponentiellen Abfall der Augengeschwindigkeit. Die graphischen Darstellungen der Figuren erfolgten mit Microsoft Excel©.

Resultate

Nachweis von Alexanders Gesetz während kalorischer Prüfung

Bei fast allen Versuchen (16/19) konnte das Auftreten von Alexanders Gesetz beobachtet werden. In Blickrichtung der schnellen Phase des Nystagmus nahm die Augengeschwindigkeit zu, in Richtung der langsamen Phase ab. In Figur 1 sind die Daten von zwei Probanden aufgezeigt. Die y-Achse gibt die Geschwindigkeit der langsamen Phase des Nystagmus in Grad pro Sekunde ($^{\circ}/s$) an, die x-Achse die Augenposition in Grad ($^{\circ}$). Proband 9 (Figur 1A) wurde einer Kaltspülung des linken Ohres ausgesetzt und entwickelte einen Rechtsnystagmus. Proband 5 (Figur 1B) entwickelte einen Linksnystagmus während einer Kaltspülung des rechten Ohres. Bei beiden Probanden ist die Abhängigkeit der Geschwindigkeit von der Augenposition, entsprechend Alexanders Gesetz, deutlich zu erkennen.

Figur 2 zeigt die Augengeschwindigkeit der langsamen Phase (y-Achse) aufgetragen gegen die Zeit (x-Achse). Der Zeitpunkt 0 beschreibt das Ende der Stuhldrehung (60° nach hinten in Rückenlage). Für die bessere Illustration von Alexanders Gesetz sind die Geschwindigkeiten je nach Blickrichtung mit verschiedenen Symbolen markiert. Die Geschwindigkeitsänderung bei Blickrichtungswechsel ist deutlich zu erkennen. Proband 6 in Figur 2A war einer bilateralen Ohrspülung (rechts warm, links kalt) ausgesetzt und entwickelte einen Rechtsnystagmus. Proband 10 war einer Kaltspülung links ausgesetzt und entwickelte ebenfalls einen Rechtsnystagmus (Figur 2B). Beim Vergleich dieser zwei Beispiele fällt auf, dass Proband 6 mit der bilateralen Ohrspülung höhere Nystagmusgeschwindigkeiten erreicht als Proband 10 mit der unilateralen Spülung.

Erstes Auftreten von Alexanders Gesetz

Um den Zeitpunkt des ersten Auftretens von Alexanders Gesetz zu bestimmen, wurde wie oben beschrieben die Gleichung 1 benutzt. Bei den Probanden mit bilateraler Spülung konnten wir das Auftreten von Alexanders Gesetz frühestens nach 5.4 s und spätestens nach 21.2 s beobachten. Der Mittelwert aller Probanden mit bilateraler Ohrspülung betrug 11 s. Bei den Probanden mit Kaltwasserspülung war das früheste Auftreten von Alexanders Gesetz nach 5.6 s und das späteste nach 31.1 s beobachtbar. Das ergab bei der Versuchsreihe mit Kaltwasserspülung im Durchschnitt 15 s. Bei den Probanden mit Warmwasserspülung zeigte

sich ein Mittelwert von 21 s, wobei der früheste Wert 5.9 s betrug, der späteste 50.9 s. Über alle Probanden gemittelt ergab das einen durchschnittlichen Wert von 16 s.

Robinson et al. (1984) benutzten eine andere Methode, um die Abhängigkeit der Augengeschwindigkeit von der Augenposition zu berechnen. In dieser konservativen Methode wurde zuerst die Geschwindigkeit der langsamen Phase des Nystagmus ermittelt und dann die Daten in aufeinanderfolgenden Datenblocks analysiert. Ein linearer Fit wurde durch die horizontalen Augengeschwindigkeiten als Funktion der horizontalen Augenpositionen gezogen und bei signifikanter Steigung wurde das erste Auftreten von Alexanders Gesetz definiert. Zum Vergleich haben wir auch diese konservative Methode bei unseren Daten angewendet. Der Datenblock, welcher als erster in den weiteren Berechnungen verwendet wurde, musste in Richtung der schnellen Blickrichtungsphase sein. War dies nicht der Fall, wurde erst der nächste als solcher definiert. Dies stellt einen Bias dar und kann dazu führen, dass Alexanders Gesetz zu spät entdeckt wird. Bei unseren Daten wird Alexanders Gesetz bei Anwendung dieser konservativen Methode tatsächlich später gefunden. Für die bilaterale Versuchsreihe ergab sich ein Mittelwert von 24 s, für die Kaltspülung von 15.4 s und für die Warmspülung von 13.5 s. Das ergab im Durchschnitt 18 s.

Korrelation zwischen vestibulärem Nystagmus und der Stärke von Alexanders Gesetz

Wir haben die mittleren horizontalen Geschwindigkeiten für alle Probanden und Reizmuster ermittelt. Wenn durch zwei aufeinanderfolgende Datenblocks ein linearer Fit gelegt wird (siehe Figur 1), entspricht die Geschwindigkeit bei Augenposition 0° (Blick gerade aus) der mittleren Geschwindigkeit. Es ergaben sich folgende Durchschnittswerte: 49 °/s für die bilateralen Versuche, 23 °/s für die kalte Ohrspülung und 28 °/s für die warme. Im Augengeschwindigkeits-Positionsdiagramm haben wir ebenfalls die Steigung (°/s/°) für alle Probanden und Reizmuster berechnet. Folgende durchschnittliche Werte wurden ermittelt: 0.5, 0.2 und 0.1 °/s/° für die bilaterale, kalte und warme Ohrspülung. In Figur 3 sind die Steigungswerte gegen die mittleren horizontalen Geschwindigkeiten aufgetragen. Die berechnete signifikante Korrelation (Pearson's $r = -0.85$, $p < 0.01$) zeigt, dass bei höheren Nystagmusgeschwindigkeiten auch Alexanders Gesetz stärker ausgeprägt ist. Je höher die Nystagmusgeschwindigkeiten, desto grösser ist die Steigung.

Aus den Steigungswerten (m) lassen sich die Zeitkonstanten des neuronalen Integrators (τ) mit folgender Gleichung berechnen:

Gleichung 3.

$$\tau = 1 / m$$

Die Zeitkonstanten des neuronalen Integrators betragen folglich durchschnittlich 2, 5 und 10 s für die bilaterale, kalte und warme Ohrspülung. In Figur 4 sind die aus Gleichung 3 berechneten Zeitkonstanten gegen die mittleren horizontalen Geschwindigkeiten aufgetragen. Im Diagramm zeigt sich über alle Daten gemittelt eine exponentielle Verkürzung der Zeitkonstante bei zunehmender Nystagmusgeschwindigkeit bzw. zunehmender Steigung. Vor Durchführung der kalorischen Spülung wurde eine Kontrollrunde mit gleicher Abfolge aber ohne Kalorik durchgeführt, um die Zeitkonstante des neuronalen Integrators in Ruhe zu bestimmen. „Denn auch bei Gesunden, ohne vestibuläres Defizit, arbeitet der neuronale Integrator in Dunkelheit ohne die Möglichkeit der visuellen Fixation nicht perfekt und es kommt zu einem Zurückdriften der Augen von einer exzentrischen Position zurück in die Mitte. Die Zeitkonstanten betragen dabei 20- 70 s“ (Becker et al., 1973; Hess et al., 1985, zitiert nach Leigh und Zee, 2006, S. 202). Bei unseren Probanden betrug die Zeitkonstante in Ruhe im Gesamtdurchschnitt 59 s, wobei die kürzeste 7.8 s betrug bei einer Nystagmusgeschwindigkeit von 1.5 °/s, die längste 166 s bei 0.2 °/s. In Figur 5 wird die Verkürzung der Zeitkonstanten während kalorischer Spülung deutlich. Die Verkürzung beträgt durchschnittlich 56 s (minimal 6.4 s, maximal 163.4 s) und geht bis auf minimal 1.2 s und maximal 9.8 s. Versuche 12 und 19 entwickelten kein signifikantes Alexander Gesetz. Dementsprechend sieht man bei Versuch 19 auch keine Verkürzung der Zeitkonstante. Bei Versuch 12 verkürzte sich zwar die Zeitkonstante, aber nur auf 18.2 s. Versuch 14 zeigt Probanden 4 (Warmspülung links), welcher ein umgekehrtes Alexander Gesetz entwickelte.

Maximal erreichte Augengeschwindigkeiten

Bei einigen Probanden konnten erstaunlich hohe Nystagmusgeschwindigkeiten gemessen werden. Proband 6 erreichte während bilateraler Spülung einen Maximalwert von 101.9 °/s. In der bilateralen Versuchsreihe wurden die höchsten Geschwindigkeiten gemessen, im Durchschnitt 50.9 °/s. Die Maximalgeschwindigkeit während unilateraler Spülung erreichte ebenfalls Proband 6 mit 59.2 °/s, der Mittelwert lag bei 30.4 °/s. In Figur 6 sind die maximal

erreichten Geschwindigkeiten von allen Probanden aufgetragen gegen die Zeit, zu welcher diese erreicht wurden. Die Maximalgeschwindigkeit wurde im Durchschnitt nach 42.6 s in der bilateralen Versuchsreihe, nach 67.5 s in der mit kaltem und nach 54.9 s in der mit warmem Wasser erreicht. In der bilateralen Versuchsreihe wurden nicht nur höhere Geschwindigkeiten gemessen, sie wurden auch durchschnittlich schneller erreicht. Probanden 2, 3, 4, 6, 7, 9 und 10 wurden einerseits einer bilateralen, andererseits einer unilateralen Reizung ausgesetzt. In Figur 7 ist der interindividuelle Vergleich bei unterschiedlichen Reizmustern dargestellt. Bei fast allen Probanden (6/7) werden während bilateraler Spülung höhere Maximalgeschwindigkeiten erreicht.

Entsprechend der oben beschriebenen Korrelation zwischen Augengeschwindigkeit und Steigung (siehe Figur 3) wären bei der bilateralen Versuchsreihe bei höheren Geschwindigkeiten auch höhere Steigungswerte zu erwarten. Die Probanden, welche der bilateralen und unilateralen Reizung ausgesetzt waren und bei der bilateralen Spülung höhere Nystagmusgeschwindigkeiten erreicht haben (6/7), zeigten auch höhere Steigungen. In Figur 8 ist das Beispiel zweier Probanden aufgeführt. Die Steigung kann als Mass für die Stärke von Alexanders Gesetz interpretiert werden. Bei bilateraler Reizsetzung ist also Alexanders Gesetz stärker ausgeprägt.

Zeitliche Entwicklung von Alexanders Gesetz und die Zeitkonstanten

Für die Beschreibung der zeitlichen Entwicklung des vestibulären Nystagmus, der vestibulären Adaptation und der Abhängigkeit der Augengeschwindigkeit von der Augenposition und der dazugehörigen Zeitkonstanten (τ_{vest} , τ_{adapt} , τ_{pos}) wurde Gleichung 1 verwendet. Wie aus Tabelle 2 ersichtlich unterscheiden sich die Zeitkonstanten je nach Reizmuster erheblich. Bei warmer Ohrspülung dauerte die Entwicklung des vestibulären Nystagmus bei einer Zeitkonstante von 28.9 s deutlich länger als bei der kalten ($\tau_{\text{vest}} = 10.2$ s) oder bilateralen ($\tau_{\text{vest}} = 18$ s) bei den Probanden mit typischem Alexander Gesetz (AG-typ, Ausschluss von Proband 3, 4 und 7). Die Durchschnittswerte unter Einschluss aller Probanden betrugen 36.3, 9.2 und 18 s bei warmer, kalter bzw. bilateraler Ohrspülung. Die Zeitkonstanten der vestibulären Adaptation waren bei allen drei Reizmustern lang und entsprechen ungefähr den in früheren Arbeiten ermittelten Werten (Formby und Robinson, 2000). Die blickrichtungsabhängige Geschwindigkeitsänderung entwickelte sich in ähnlicher Weise aber mit längeren Zeitkonstanten (56.5, 15.4 bzw. 21.7 s für die warme, kalte bzw. bilaterale Ohrspülung bei den Probanden der Gruppe AG-typ; 37.9, 26.2 bzw. 21.7 s bei allen)

als der vestibuläre Nystagmus. Für keine der Gruppen besteht eine signifikante Korrelation zwischen diesen beiden Entwicklungen (Figur 9). In Figur 10 sind drei Beispiele unterschiedlicher Entwicklungen aufgeführt. Proband 6 (Figur 10A) war einer warmen Ohrspülung ausgesetzt. Der vestibuläre Nystagmus entwickelte sich langsam mit einer Zeitkonstante von 33.8 s und erreichte nach ca. 60 s eine maximale Geschwindigkeit von 60 °/s. Die Zeitkonstante der blickrichtungsabhängigen Geschwindigkeitsänderung betrug 54.1 s. Bei Proband 2 entwickelte sich der vestibuläre Nystagmus rasch mit einer Zeitkonstante von 16.6 s bei der kalten (Figur 10B) Ohrspülung und 9.7 s bei bilateraler Ohrspülung (Figur 10C). Der Geschwindigkeitsunterschied je nach Blickrichtung entwickelte sich ebenfalls schnell mit einer Zeitkonstante von 7.8 s resp. 5.4 s. Die adaptiven Zeitkonstanten waren bei allen drei Versuchen deutlich länger (128.2 s in Figur 10A, 105.3 s in Figur 10B, 54.1 s in Figur 10C). Die vestibuläre Adaptation widerspiegelt sich bei Proband 2 in beiden Versuchen in einem beginnenden Abfall der Geschwindigkeit nach ca. 25 s.

Zeitliche Entwicklung nach Beendigung der kalorischen Reizsetzung

Die Ohrspülung wurde nach ca. 4 Minuten beendet (Wasserzufuhr wurde abgestellt). Die Probanden wurden weiterhin angehalten das in der horizontalen Ebene alternierende Laserzielobjekt zu verfolgen. Die Augenbewegungen wurden für ein paar weitere Minuten beobachtet. Um die zeitliche Entwicklung des vestibulären Nystagmus sowie der blickrichtungsabhängigen Geschwindigkeitsänderung nach Beendigung der kalorischen Reizsetzung zu beschreiben wurden Abklingkonstanten mit Hilfe von Gleichung 2 berechnet. Diese sind definiert als Zeitspanne, in der die initiale Geschwindigkeit auf 37% ihres Ausgangswertes abgefallen ist. Die Abklingkonstanten des vestibulären Nystagmus ($\tau_{\text{vest_aus}}$) sowie der blickrichtungsabhängigen Geschwindigkeitsänderungen ($\tau_{\text{pos_aus}}$) sind in Tabelle 3 aufgeführt. Nach Beendigung der kalorischen Reizsetzung kam es vor dem Abfall der Geschwindigkeit initial zu einem kurzen Zeitabschnitt (im Durchschnitt 27 s, berechnet aus Gleichung 2), in dem die Geschwindigkeit stabil war. Figur 11A zeigt die zeitliche Entwicklung von Proband 9 nach Beendigung der Kaltwasserspülung. Die Abklingkonstante des vestibulären Nystagmus betrug 71 s. Der Abfall der blickrichtungsabhängigen Geschwindigkeitsänderung verlief deutlich langsamer mit einer Zeitkonstante von 230.1 s. Proband 4 (Figur 11B) mit bilateraler Ohrspülung zeigte initial höhere Nystagmusgeschwindigkeiten. Aber auch hier kam es nach einer kurzen stabilen Geschwindigkeitsphase zu einem schnelleren Abfall des vestibulären Nystagmus ($\tau_{\text{vest_aus}}$ 54.3

s) als dem Abfall der blickrichtungsabhängigen Geschwindigkeitsänderung ($\tau_{\text{pos_aus}}$ 99.8 s). Im Durchschnitt betrugen die vestibulären Zeitkonstanten bei allen Probanden 55.3, 81.9 bzw. 57 s für die warme, kalte bzw. bilaterale Spülung. Unter Ausschluss der Probanden mit nicht signifikantem und umgekehrtem Alexander Gesetz lagen die vestibulären Zeitkonstanten bei 60.1, 88.5 bzw. 57 s. Die Abklingkonstanten des Positionseffektes betrugen durchschnittlich 133.2, 253.2 bzw. 89 s bei allen und 182.2, 225.2 bzw. 89 s nur bei AG-typ. Das Abklingen des Effektes von Alexanders Gesetz war demnach langsamer als der Abfall des vestibulären Nystagmus.

In Tabelle 4 sind die vestibulären und positionellen Amplituden (maximale Steigung) aus Gleichung 1 und die vestibulären und positionellen Amplituden aus Gleichung 2 aufgelistet. Die initial gemessenen vestibulären Amplituden, betrugen für die warme, kalte und bilaterale Versuchsreihe 75.2, 31 bzw. 90 °/s/° bei allen und 88, 35 bzw. 90 °/s/° bei AG-typ und waren deutlich höher als die gemessenen Amplituden am Ende der Ohrspülung (15.9, 16.2 und 34.2 °/s/° bei allen und 18.8, 16.6 und 34.2 °/s/° bei AG-typ). Ebenso verhielt es sich mit den positionellen Amplituden. Initial betrugen sie -0.23, -0.25 und -0.56 °/s/° bei allen und -0.37, -0.29 und -0.56 °/s/° bei AG-typ bei der warmen, kalten und bilateralen Ohrspülung. Am Ende der kalorischen Spülung lagen sie deutlich tiefer bei -0.01, -0.14 bzw. -0.28 °/s/° für alle und -0.01, -0.16 bzw. -0.28 °/s/° bei den Probanden mit typischem AG. Auch dies weist auf die vestibuläre Adaptation während kalorischer Spülung hin.

Dreidimensionalität von Alexanders Gesetz

Der vestibuläre Nystagmus schlägt gewöhnlich nicht rein horizontal, sondern besitzt auch eine vertikale und torsionelle Komponente. Daher haben wir auch die vertikale und torsionelle Geschwindigkeit bei horizontaler Blickpositionsänderung untersucht. Da sich die Werte für Probanden mit typischem Alexander Gesetz nicht signifikant von denen aller unterscheiden, werden hier nur die Werte von allen Probanden aufgeführt. Die vertikale Geschwindigkeit war niedrig und betrug durchschnittlich 4.8, 0.7 bzw. 0.2 °/s bei warmer, kalter bzw. bilateraler Stimulation. Bei Blickänderung in horizontaler Richtung kam es nur zu einer geringen Geschwindigkeitsänderung mit durchschnittlichen Steigungswerten von -0.055, 0.025 bzw. 0.1 °/s/° bei warmer, kalter und bilateraler Spülung. Die Zeitkonstanten des vertikalen Integrators betrugen also 18.1, 40 bzw. 10s.

Die torsionelle Geschwindigkeit war deutlich höher und betrug -8.9, -3.4 bzw. -14 °/s bei warmer, kalter resp. bilateraler Stimulation. Alle Reizmuster verursachten einen

Nystagmus mit Schlagrichtung gegen den Uhrzeigersinn. Die Intensität nahm bei Blick zur horizontal schnellen Phase des Nystagmus zu. Die Steigungen betrugen 0.02, -0.1 bzw. 0.19 °/s/°. Dementsprechend betrugen die Zeitkonstanten des torsionellen Integrators 39.4, 8.4 bzw. 5.2 s für die warme, kalte bzw. bilaterale bithermale Ohrspülung. In Figur 12 sind die vertikalen bzw. torsionellen Geschwindigkeitsänderungen abhängig von der horizontalen Blickposition (Steigungen) gegen die Geschwindigkeit beim Blick gerade aus (mittlere Geschwindigkeiten) aufgetragen.

Geschwindigkeitsänderung bei vertikaler Blickposition

Um die Dreidimensionalität von Alexanders Gesetz und damit die Beteiligung des vertikalen und torsionalen Integrators weiter zu untersuchen, haben wir den Geschwindigkeitsverlauf auch bei vertikalen Blickpositionen untersucht. Nachdem die kalorische Reizsetzung initiiert wurde und das Laserzielobjekt während einer Minute in horizontaler Ebene alterierte, wechselte es nun in die vertikale Ebene. Die Probanden verfolgten das pulsierende Licht weiter, welches während einer Minute alle 5 s zwischen 20° nach oben und 20° nach unten alterierte. Wir haben die horizontale, vertikale und torsionelle Geschwindigkeit bei vertikaler Blickpositionsänderung bei allen Probanden und Reizmustern untersucht (Figur 13).

Bei bilateraler Spülung nahm die horizontale Geschwindigkeit (7/9) bei Blick nach oben zu. Es ergeben sich negative Steigungswerte. Das lässt sich dadurch erklären, dass wir, wie oben beschrieben, die Daten der Probanden mit Linksnystagmus gespiegelt haben und damit schlussendlich alle Probanden einen Rechtsnystagmus mit der langsamen Phase nach links zu haben scheinen. Benutzt man die Rechte-Hand-Regel ist unten positiv. Dementsprechend messen wir bei Blick nach oben negative Werte für die Steigung, welche mit zunehmender Nystagmusgeschwindigkeit negativer werden (Figur 13A). Bei der Warmwasserspülung nimmt die horizontale Geschwindigkeit bei Blick nach unten zu, so dass wir positive Steigungswerte messen. Bei der Kaltwasserspülung zeigte sich praktisch keine Geschwindigkeitsänderung.

Die vertikale Geschwindigkeit war minim bei allen Reizmustern (Figur 13B). Die durchschnittlichen Werte betrugen 1.1 °/s für die kalten, 7.6 °/s für die warmen und 0.4 °/s für die bilateralen Versuche. Trotzdem konnte eine Geschwindigkeitsänderung gemessen werden, mit einer Zunahme der Geschwindigkeit bei Blick nach unten, der vertikal schnellen Phase des Nystagmus.

Alle Reizmuster verursachten einen Nystagmus mit Schlagrichtung gegen den Uhrzeigersinn. Die torsionelle Geschwindigkeit nahm bei der bilateralen Spülung bei Blick nach unten zu. Bei positiven Positionswerten wird die Geschwindigkeit demzufolge negativer und daraus ergibt sich eine negative Steigung. Bei der Warmwasserspülung zeigte sich hingegen eine Zunahme bei Blick nach oben und damit positive Steigungswerte. Bei der Kaltwasserspülung wurde nur ein geringer torsioneller Nystagmus mit geringen Geschwindigkeiten ausgelöst, welche bei drei Probanden bei Blick nach unten (negative Steigungswerte) und bei zwei Probanden bei Blick nach oben (positive Steigungswerte) zunahmen (Figur 13C).

Tabellen und Figuren

Tabelle 1. Probanden, Reizmuster und Nystagmus.

Proband		Reizform		Nystagmus
P1				
P2				
P3				
P4				
P6	→	bilateral		
P7				
P8			→	Rechtsnystagmus
P9				
P10				
P2				
P9	→	kalt links		
P10				
P4				
P5				
P6	→	warm links		
P7				
P11			→	Linksnystagmus
P5				
P3	→	kalt rechts		

Aufgeführt sind alle Probanden und die jeweilige Art des Reizmusters und des Nystagmus. Bilateral entspricht einer simultanen Spülung des rechten Ohres mit warmem Wasser (44°C) und des linken mit kaltem Wasser (30°C). Kalt links einer unilateralen Spülung des linken Ohres mit kaltem Wasser (30°C). Warm links entspricht einer unilateralen Spülung am linken Ohr mit warmem Wasser (44°C). Kalt rechts einer unilateralen Spülung des rechten Ohres mit kaltem Wasser (30°C).

Tabelle 2. Zeitkonstanten für alle Probanden und Reizmuster.

Proband	τ_{vest}	τ_{adapt}	τ_{pos}
warm (n=5)			
<i>P4</i>	39.4	172.8	5.7
P6	33.8	128.2	54.1
<i>P7</i>	55.7	193.0	14.3
P5	12.7	172.6	67.5
P11	40.1	172.8	48.0
Durchschnitt	36.3	167.9	37.9
Durchschnitt AGtyp	28.9	157.9	56.5
kalt (n=5)			
<i>P3</i>	5.6	120.9	69.3
P9	6.7	131.3	12.9
P2	16.6	105.3	7.8
P5	8.2	342.1	35.6
P10	9.1	129.1	5.2
Durchschnitt	9.2	165.7	26.2
Durchschnitt AGtyp	10.2	177	15.4
bilateral (n=9)			
P6	20.8	98.6	8.1
P1	8.6	35.7	9.6
P2	9.7	54.1	5.4
P3	10.3	964.5	105.8
P4	32.5	131.9	20.8
P7	12.2	45.1	8.3
P8	28.0	109.9	12.4
P9	13.4	72.2	8.4
P10	26.4	110.4	16.7
Durchschnitt	18.0	180.3	21.7
Durchschnitt total	21.5	176.3	22.4
Durchschnitt AG-typ total	19	171.7	31.2

Aufgeführt sind die vestibulären Zeitkonstanten (s), die Adaptations-Zeitkonstanten (s) und die Zeitkonstanten der blickrichtungsabhängigen Geschwindigkeitsänderungen (s) sowie die mittleren Geschwindigkeiten von allen Probanden und Reizmustern. Proband 7 (warme Ohrspülung) sowie Proband 3 (kalte Ohrspülung) entwickelten keine signifikante Abhängigkeit der Nystagmusgeschwindigkeit von der Augenposition, dennoch haben wir auch für diese Probanden alle Zeitkonstanten berechnet. Proband 4 (warme Ohrspülung) entwickelte ein umgekehrtes Alexander Gesetz. Einerseits sind die Durchschnittswerte für alle

Probanden berechnet, andererseits nur für die Probanden, welche ein typisches Alexander Gesetz entwickelt haben unter Ausschluss der Probanden 3, 4 und 7 (AG- typ).

Tabelle 3. Abklingkonstanten für alle Probanden und Reizmuster.

Proband	$\tau_{\text{vest_aus}}$	$\tau_{\text{pos_aus}}$
warm (n=5)		
<i>P4</i>	<i>62.4</i>	<i>22.3</i>
P6	55.5	157.7
<i>P7</i>	<i>33.9</i>	<i>97.1</i>
P5	86.6	290.4
P11	38.1	98.6
Durchschnitt	55.3	133.2
Durchschnitt AGtyp	60.1	182.2
kalt (n=5)		
<i>P3</i>	<i>55.9</i>	<i>365.1</i>
P9	71.0	230.1
P2	57.1	135.6
P5	115.3	267.1
P10	110.4	267.8
Durchschnitt	81.9	253.2
Durchschnitt AGtyp	88.5	225.2
bilateral (n=9)		
P6	45.6	44.6
P1	31.2	75.4
P2	38.7	44.6
P3	78.8	163.8
P4	54.3	99.8
P7	57.4	37.5
P8	48.7	96.9
P9	51.6	63.3
P10	106.9	174.9
Durchschnitt	57.0	89.0
Durchschnitt total	63.1	143.8
Durchschnitt AGtyp total	68.5	165.5

Aufgeführt sind die Abklingkonstanten (s) des vestibulären Nystagmus ($\tau_{\text{vest_aus}}$) und der blickrichtungsabhängigen Geschwindigkeitsänderungen ($\tau_{\text{pos_aus}}$) für alle Probanden und Reizmuster.

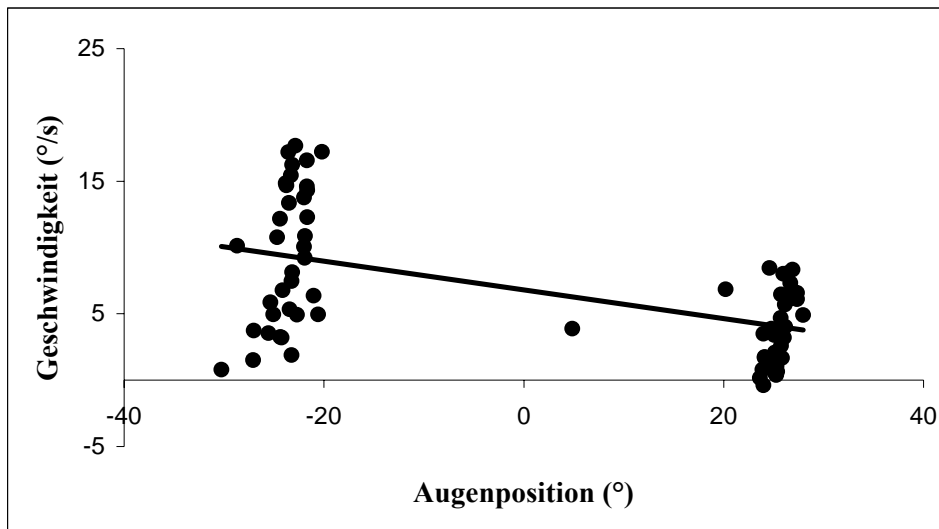
Tabelle 4. Amplituden im Vergleich bei allen Probanden und Reizmustern.

Proband	A_{vest}	A_{vest_aus}	A_{pos}	A_{pos_aus}
warm (n=5)				
<i>P4</i>	<i>13.3</i>	<i>11.5</i>	<i>0.05</i>	<i>0.06</i>
P6	107.8	31.3	-0.33	-0.05
<i>P7</i>	<i>98.5</i>	<i>11.9</i>	<i>-0.10</i>	<i>-0.01</i>
P5	13.1	11.9	-0.30	-0.07
P11	143.1	13.1	-0.49	-0.00
Durchschnitt	75.2	15.9	-0.23	-0.01
Durchschnitt AG-typ	88	18.8	-0.37	-0.01
kalt (n=5)				
<i>P3</i>	<i>15.4</i>	<i>14.3</i>	<i>-0.05</i>	<i>-0.06</i>
P9	24.4	16.6	-0.15	-0.08
P2	56.2	16.3	-0.26	-0.10
P5	14.0	9.5	-0.31	-0.15
P10	45.2	24.2	-0.46	-0.30
Durchschnitt	31.0	16.2	-0.25	-0.14
Durchschnitt AG- typ	35	16.6	-0.29	-0.16
bilateral (n=9)				
P6	171.5	65.8	-0.84	-0.33
P1	87.8	23.3	-0.62	-0.22
P2	94.8	36.7	-0.47	-0.29
P3	38.6	29.7	-0.99	-0.33
P4	53.4	24.0	-0.19	-0.13
P7	81.1	29.2	-0.32	-0.23
P8	76.5	19.3	-0.27	-0.19
P9	84.1	32.7	-0.61	-0.39
P10	122.1	47.5	-0.77	-0.42
Durchschnitt	90.0	34.2	-0.56	-0.28
Durchschnitt total	65.4	22.1	-0.35	-0.14
Durchschnitt AG-typ total	71	23.2	-0.41	-0.15

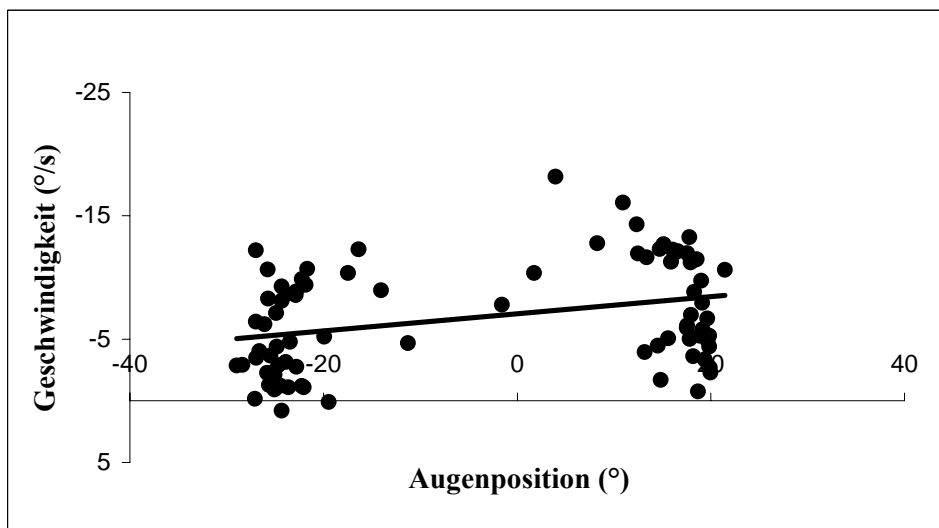
Aufgeführt sind die vestibulären Amplituden ($^{\circ}/s/^{\circ}$) initial während kalorischer Reizsetzung (A_{vest} , A_{pos}) und nach Beendigung der Spülung (A_{vest_aus} , A_{pos_aus}) für alle Probanden und Reizmuster.

Figur 1

A



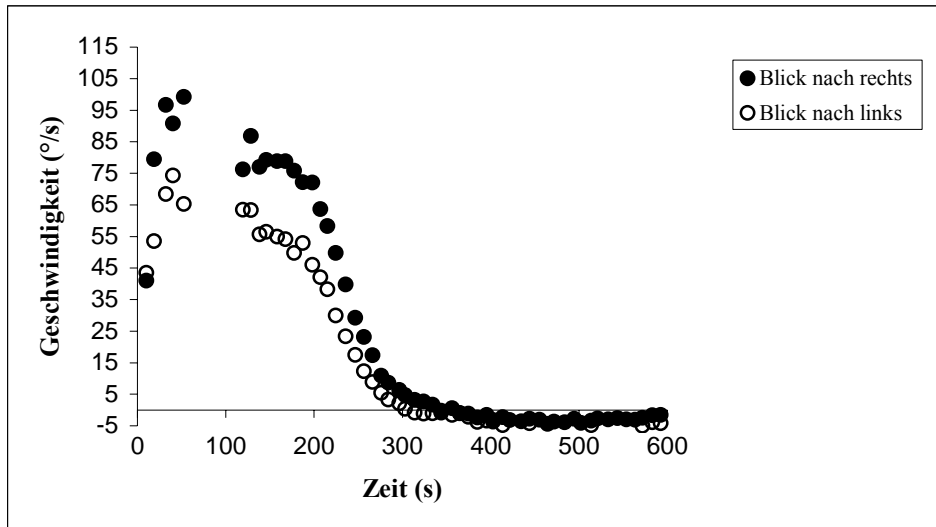
B



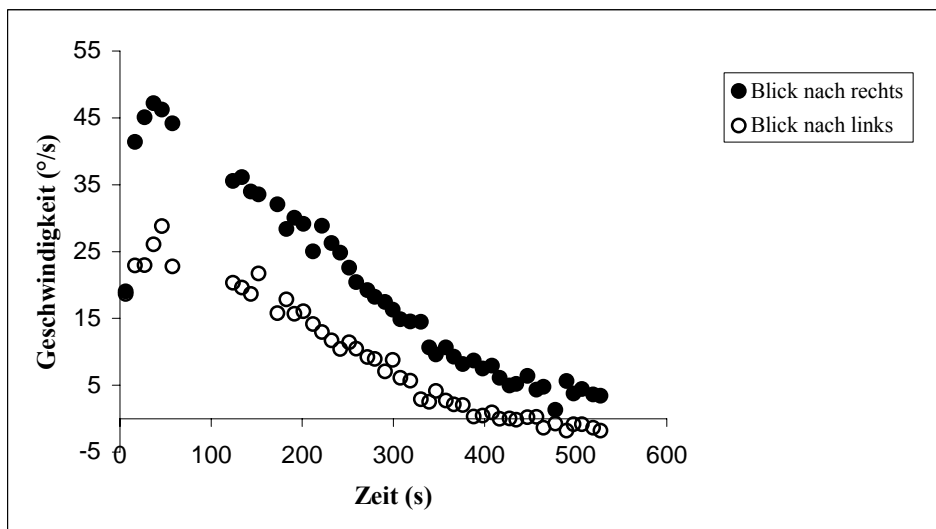
Die y-Achse gibt die Nystagmusgeschwindigkeit in Grad pro Sekunde (°/s) an, die x-Achse gibt die horizontale Augenposition in Grad (°) an, wobei <0 (also negative Werte) rechts bedeutet, >0 (also positive Werte) links. **A** Proband 9 mit höherer Geschwindigkeit in Blickrichtung nach rechts bei Rechtsnystagmus. **B** Proband 5 mit höherer Geschwindigkeit bei Blick nach links bei Linksnystagmus.

Figur 2

A

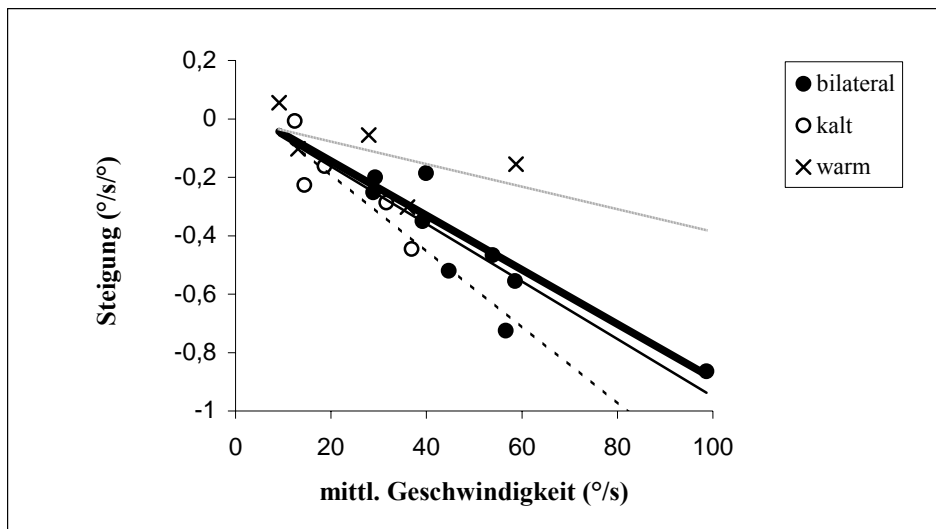


B



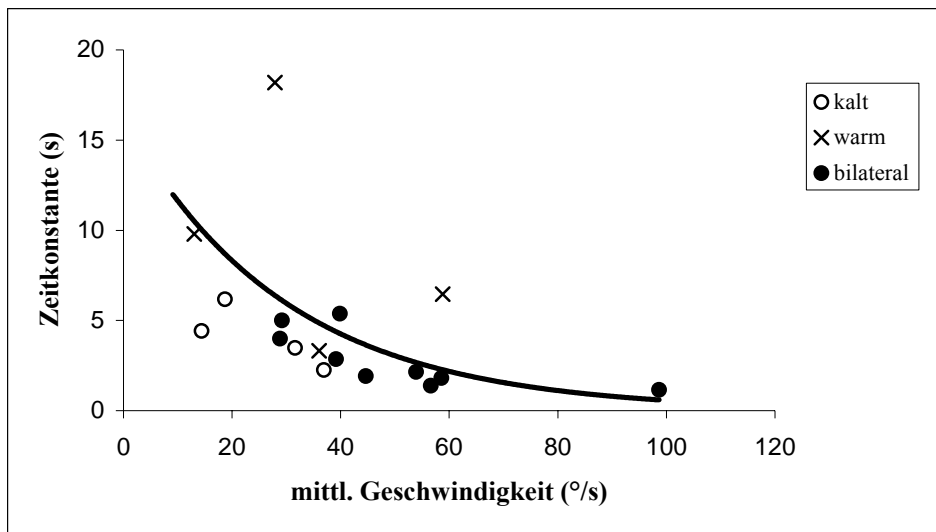
Die Geschwindigkeit der langsamen Phase des Nystagmus ($^{\circ}/s$) ist aufgetragen gegen die Zeit (s). Zeitpunkt 0 entspricht dem Moment der Stuhldrehung. Die ausgefüllten Kreise entsprechen der Augengeschwindigkeiten bei Blick nach rechts, die leeren dem Blick nach links. **A** Proband 6, bilaterale Spülung. **B** Proband 10, Kaltspülung links.

Figur 3



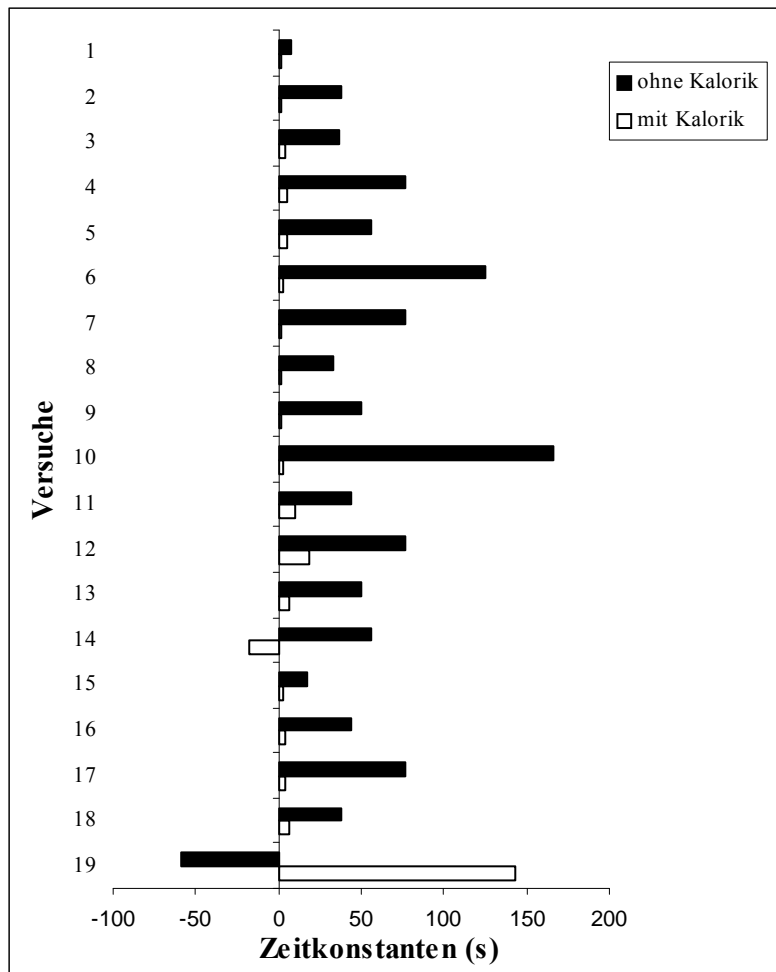
Steigung (°/s/°) aufgetragen gegen die mittlere horizontale Geschwindigkeit (°/s) bei allen Probanden und Reizmustern. Es besteht eine signifikante Korrelation (fette Linie) zwischen Steigung und mittlerer Geschwindigkeit für alle Werte (Pearson's $r = -0.85$, $p < 0.01$). Im einzelnen besteht eine signifikante Korrelation (feine Linie) für die bilaterale (Pearson's $r = -0.92$, $p < 0.01$) sowie die kalte Ohrspülung (gestrichelte Linie; Pearson's $r = -0.88$, $p < 0.05$). Für die warme Ohrspülung zeigt sich keine Signifikanz (gepunktete Linie; Pearson's $r = -0.6$, $p < 0.3$).

Figur 4



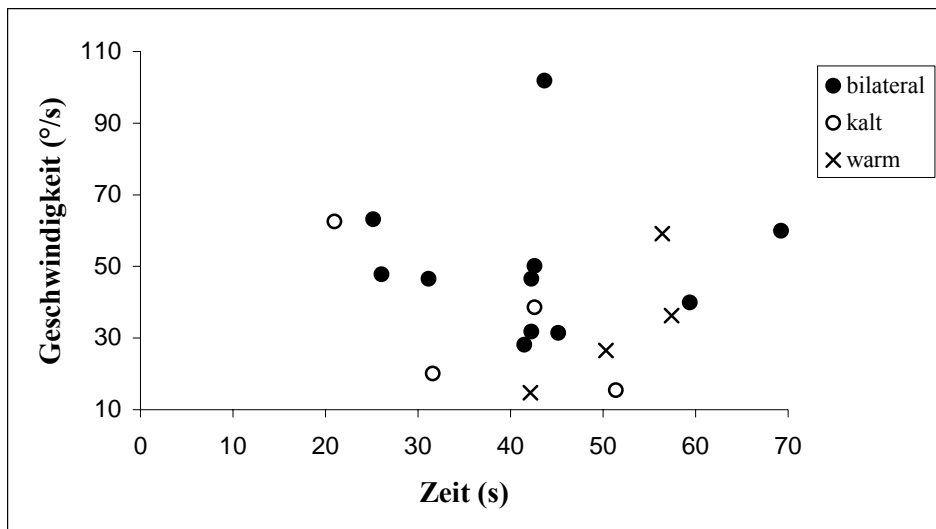
Zeitkonstanten (s) aufgetragen gegen die mittleren horizontalen Geschwindigkeiten (°/s) bei allen Probanden und Reizmustern (Exponentielle Trendlinie: $y = 16.258e^{-0,335x}$, $R^2 = 0.4108$).

Figur 5



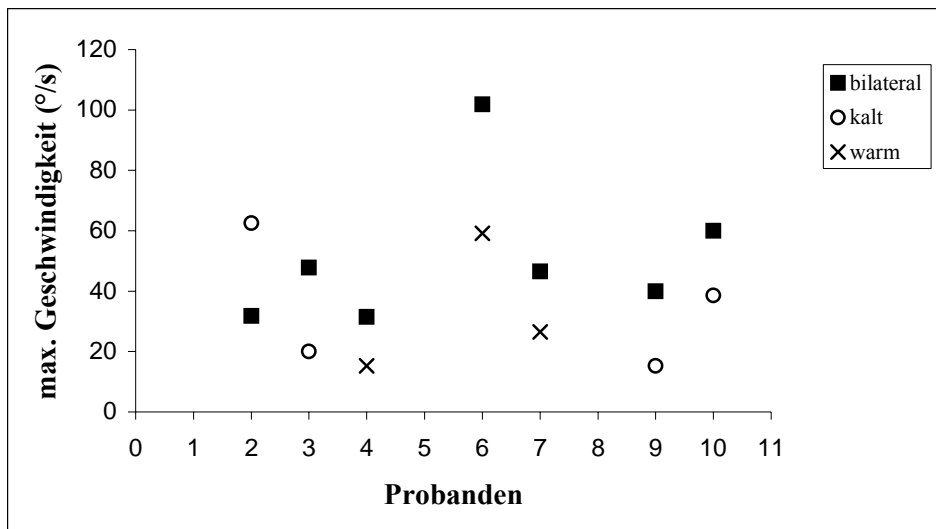
Die Zeitkonstanten ohne und mit Kalorik für alle Probanden und Reizmuster. Aufgelistet sind alle 19 Versuche, wobei 1-9 den bilateralen bithermalen Versuchen, 10-14 den Versuchen mit Warmwasserspülung, 15-19 den Versuchen mit Kaltwasserspülung entspricht. Bei Versuch 14 entwickelte Proband 4 ein umgekehrtes Alexander Gesetz. Bei Versuch 12 und 19 zeigt sich kein signifikantes Alexander Gesetz.

Figur 6



Die maximal erreichten Geschwindigkeiten (°/s) von allen Probanden und Reizmustern aufgetragen gegen die Zeit (s), zu welcher diese erreicht wurden.

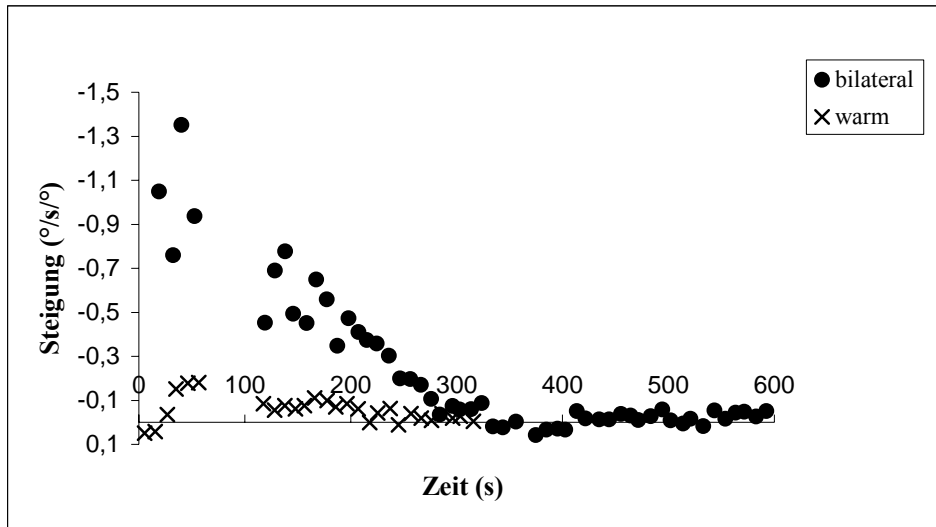
Figur 7



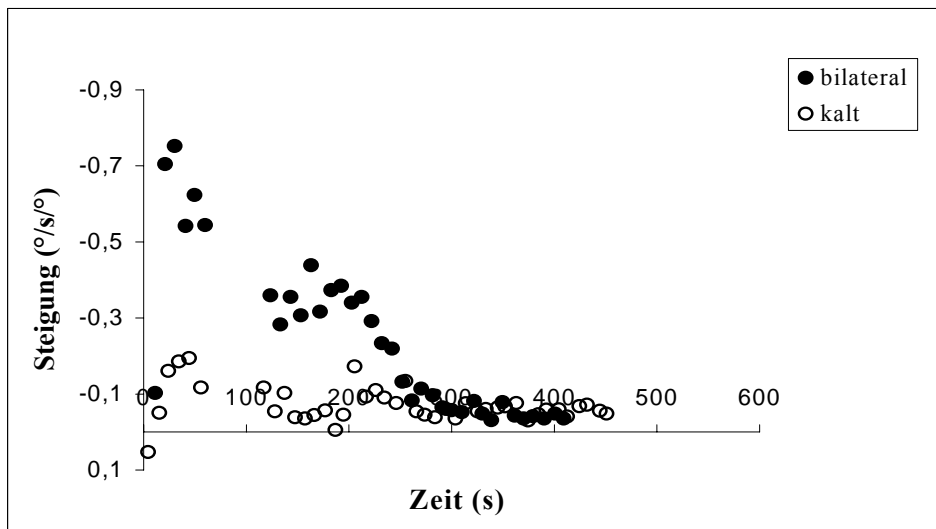
Interindividueller Vergleich der Maximalgeschwindigkeiten (°/s) bei unterschiedlichen Reizmustern. Proband 2, 3, 4, 6, 7, 9 und 10 wurden einer bilateralen und unilateralen (mit kaltem bzw. warmem Wasser) Ohrspülung ausgesetzt. Bei allen Probanden, außer bei Proband 2, wurden bei der bilateralen Spülung höhere Maximalwerte erreicht.

Figur 8

A

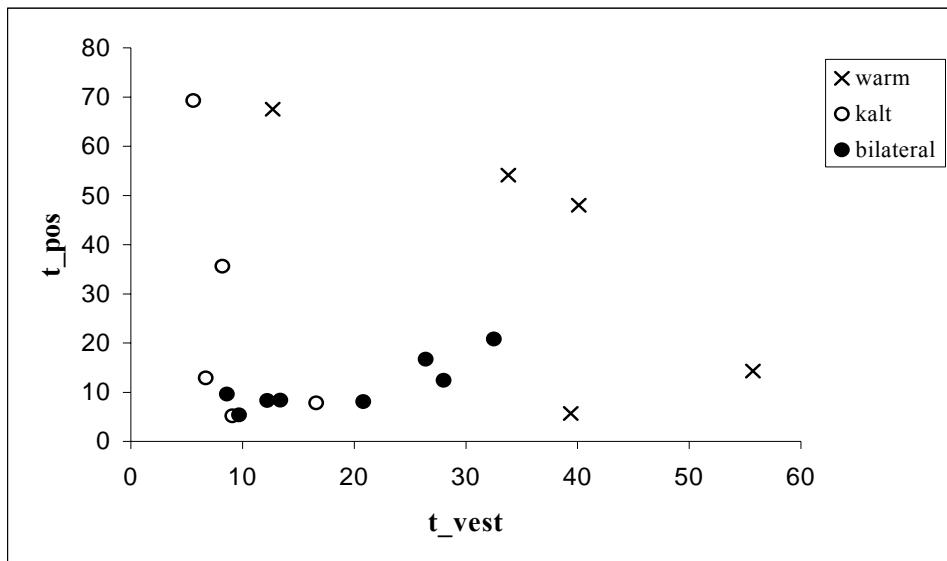


B



Interindividueller Vergleich der Steigungen ($^{\circ}/s/^{\circ}$) im Zeitverlauf (s) bei unterschiedlichen Reizmustern. Die Steigungen während bilateraler Spülung sind deutlich höher, resp. Alexanders Gesetz stärker, als in der unilateralen. **A** Proband 6 mit warmer und bilateraler Spülung. **B** Proband 9 mit kalter und bilateraler Spülung.

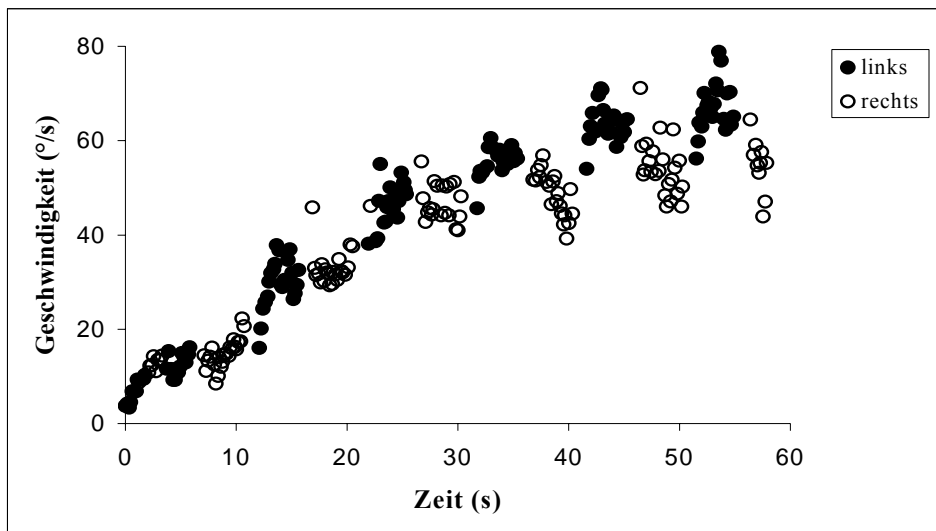
Figur 9



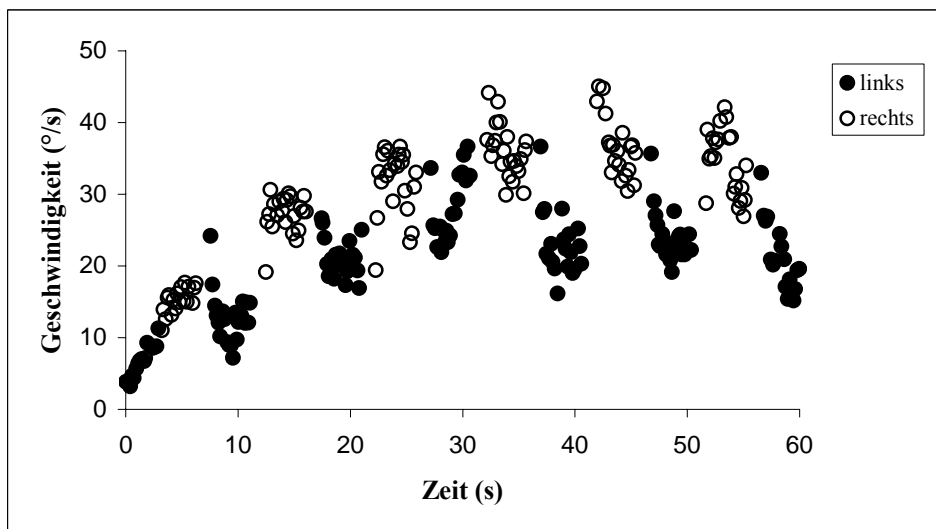
Die Zeitkonstanten der blickrichtungsabhängigen Geschwindigkeitsänderung (t_{pos} (s)) aufgetragen gegen die vestibuläre Zeitkonstanten (t_{vest} (s)). Es besteht keine signifikante Korrelation (Pearson's $r = -0.19$, $p < 0.6$).

Figur 10

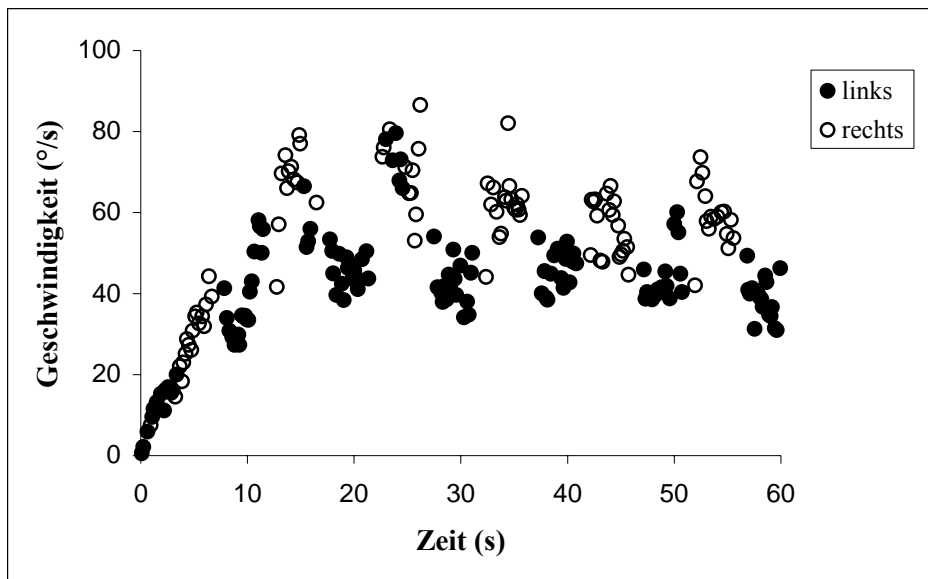
A



B



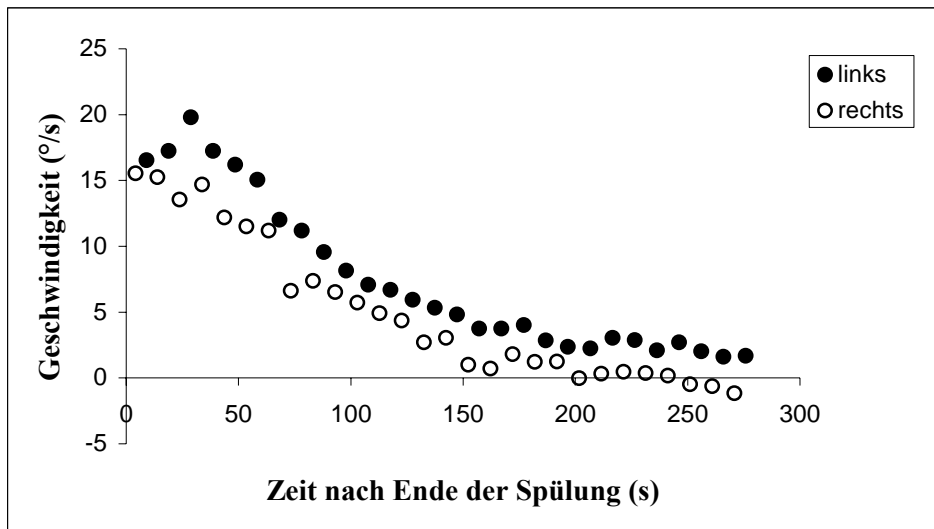
C



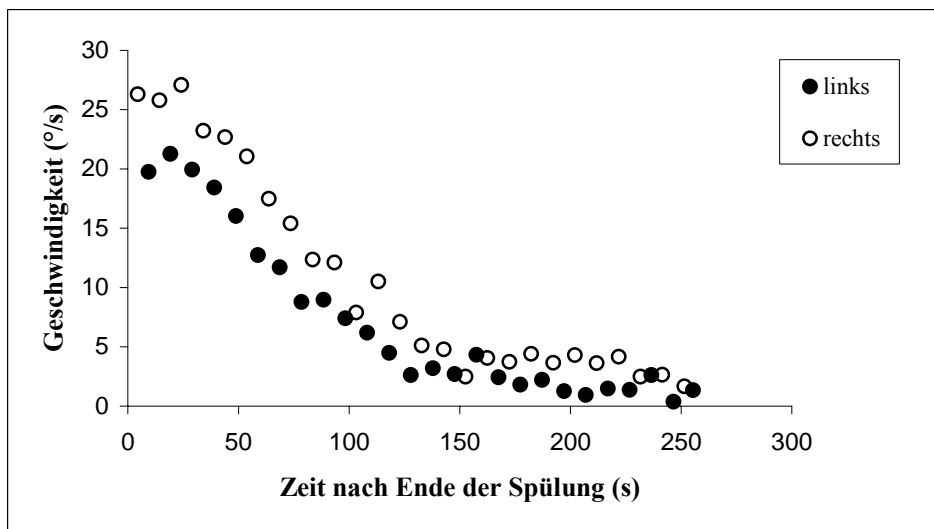
Zeitliche Entwicklung der Abhängigkeit der Augengeschwindigkeit von der Position in den ersten 60 s. Jeder Punkt zeigt die Geschwindigkeit der langsamen Phase (°/s) zu einem bestimmten Zeitpunkt (s). Die verschiedenen Blickrichtungen werden durch verschiedene Symbole gekennzeichnet. **A** Proband 6 mit Warmwasserspülung links. Die blickrichtungsabhängige Geschwindigkeitsänderung entwickelt sich erst spät. **B** zeigt Proband 2 mit Kaltwasserspülung links und **C** ebenfalls Proband 2 mit bilateraler Ohrspülung. Bei Proband 2 entwickelt sich die blickrichtungsabhängige Geschwindigkeitsänderung rasch mit deutlich kürzeren Zeitkonstanten.

Figur 11

A



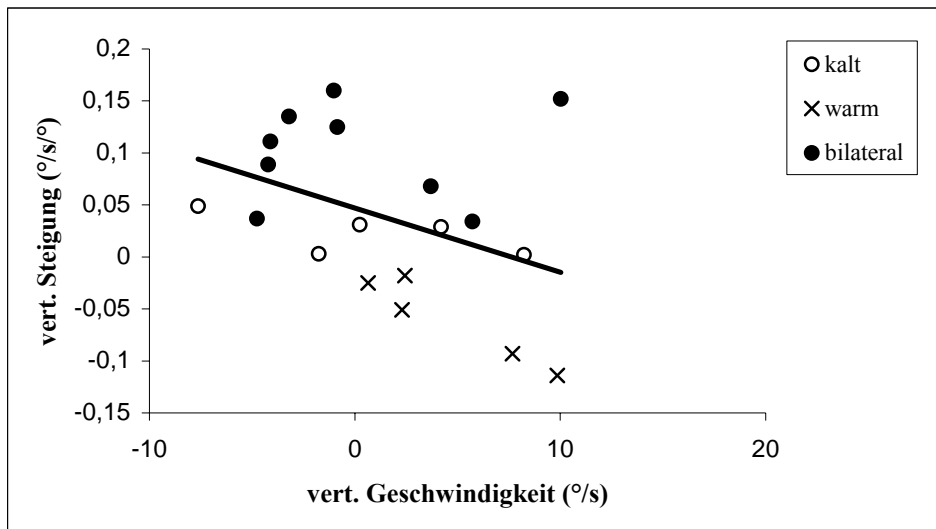
B



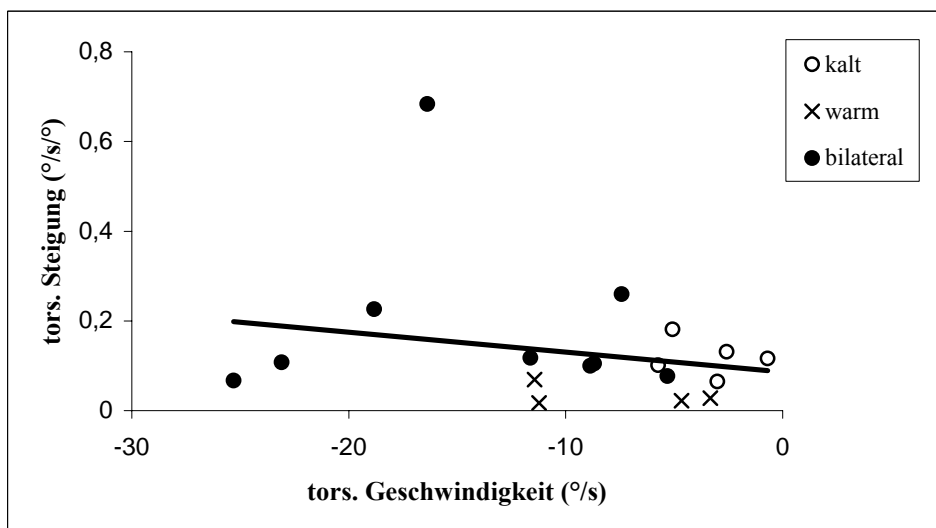
Die zeitliche Entwicklung des vestibulären Nystagmus sowie von Alexanders Gesetz nach Beendigung der kalorischen Reizsetzung. Initial zeigt sich ein kurzer Zeitabschnitt mit stabiler Geschwindigkeit, dann folgt der Abfall. **A** Proband 9 nach Beendigung der Kaltwasserspülung rechts. Die Abklingkonstante des vestibulären Nystagmus beträgt 71 s, die Amplitude 16.6 °/s°. Die positionelle Abklingkonstante beträgt 230.1 s, die Amplitude -0.08 °/s°. **B** Proband 4 mit bilateraler Ohrspülung zeigt eine vestibuläre Zeitkonstante von 54.3 s, die positionelle Abklingkonstante beträgt 99.8 s. Die vestibuläre Amplitude beträgt 24 °/s°, die positionelle Amplitude -0.13 °/s°.

Figur 12

A



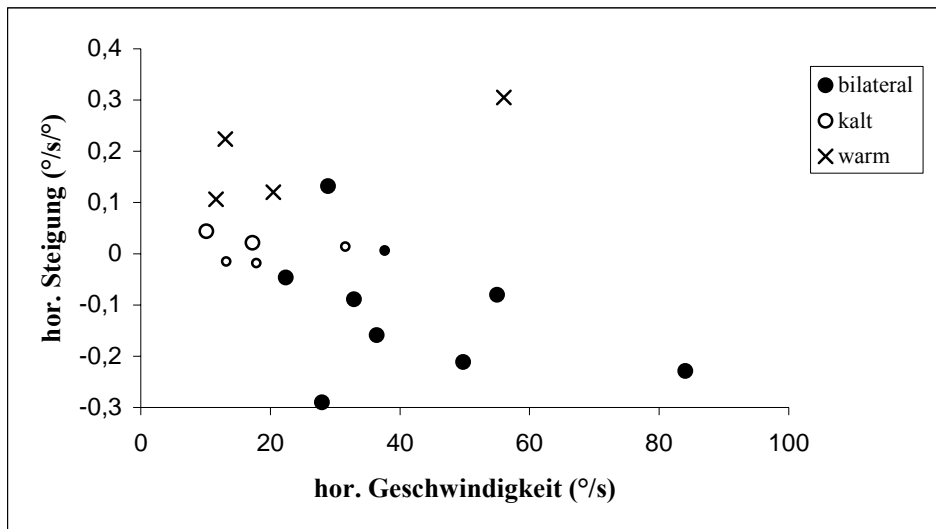
B



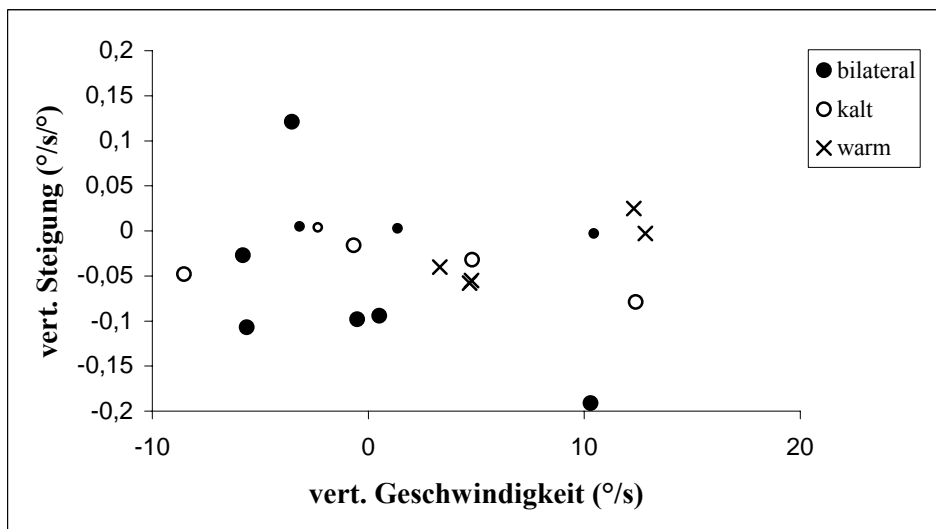
Aufgetragen sind die Steigungswerte (Geschwindigkeitsänderungen abhängig von der horizontalen Blickposition ($^{\circ}/s/^{\circ}$)) aufgetragen gegen die Geschwindigkeiten ($^{\circ}/s$). Für die verschiedenen Reizmuster stehen verschiedene Symbole. Verkleinerte Symbole stehen für einen Wert nicht signifikant unterschiedlich von Null. **A** Vertikale Geschwindigkeiten. Es besteht keine signifikante Korrelation (Pearson's $r = -0.39$, $p = 0.097$). **B** Torsionelle Geschwindigkeiten. Auch hier besteht keine signifikante Korrelation (Pearson's $r = -0.27$, $p = 0.26$).

Figur 13

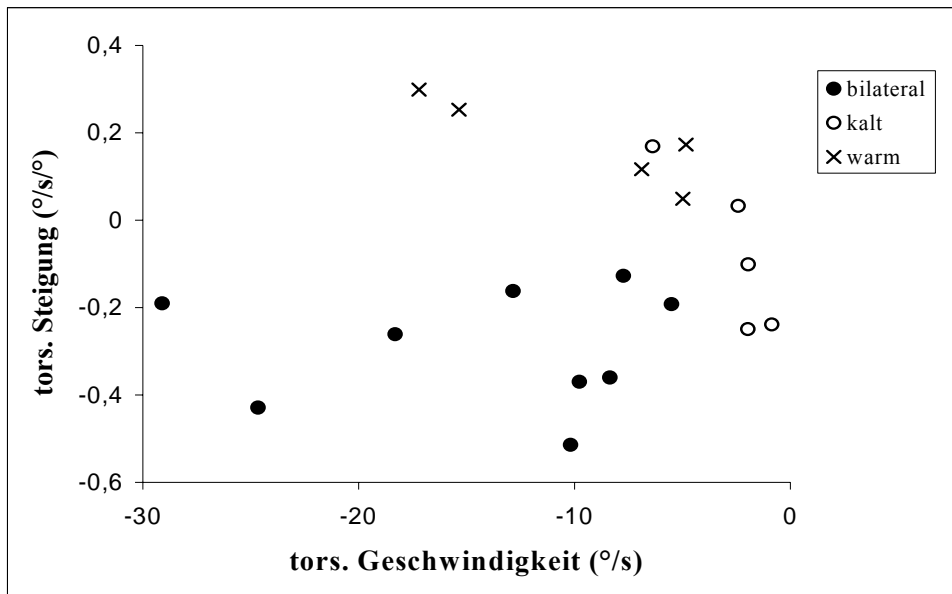
A



B



C



Mittlere Geschwindigkeiten und Steigungswerte abhängig von der vertikalen Blickposition. Die verschiedenen Reizmuster sind mit verschiedenen Symbolen markiert. Verkleinerte Symbole kennzeichnen Werte, die sich nicht signifikant unterscheiden von Null. Alle positiven und negativen Werte folgen der Rechten-Hand-Regel. **A** Horizontale Geschwindigkeiten. **B** Vertikale Geschwindigkeiten. **C** Torsionelle Geschwindigkeiten.

Diskussion

Das Phänomen von Alexanders Gesetz ist schon lange bekannt und wird bereits seit längerem wissenschaftlich untersucht. Die zugrundeliegenden physiologischen Gegebenheiten sind aber noch nicht vollständig geklärt, vielmehr müssen die bestehenden Erklärungsmodelle überprüft und überarbeitet werden.

Wir haben die Entwicklung der Geschwindigkeit der langsamen Phase des Nystagmus abhängig von der Augenposition bei gesunden Probanden während unterschiedlicher Reizsetzung untersucht und dabei die dreidimensionale Ausrichtung des Nystagmus in die Analyse miteinbezogen.

Nachweis von Alexanders Gesetz während kalorischer Prüfung

Bei 17 von 19 Versuchen konnte eine signifikante Abhängigkeit der Nystagmusgeschwindigkeit von der Augenposition nachgewiesen werden. In 16 von 19 Versuchen zeigte sich gemäss Alexanders Gesetz eine signifikante Zunahme der Augengeschwindigkeit bei Blick in Richtung der schnellen Phase des Nystagmus und eine Abnahme bei Blick in Richtung der langsamen Phase.

In zwei Versuchen zeigte sich bei zwei unterschiedlichen Probanden keine signifikante Abhängigkeit der Nystagmusgeschwindigkeit von der Augenposition. Es handelte sich dabei bei einem Probanden (Proband 3) um eine Kaltspülung des rechten Ohres, beim anderen (Proband 7) um eine Warmspülung des linken Ohres. Nach Initiierung der Spülung konnte bei beiden Probanden nur ein geringer Nystagmus gemessen werden. Aufgrund der Aussagen der Probanden sowie der Messung eines sehr geringen Nystagmus lag die Vermutung nahe, dass sich während der Installation der Gesichtsmaske und der Lärmschutzkapseln die Silikonröhrchen verschoben haben und nicht mehr in situ lagen, um einen adäquaten vestibulären Reiz auszuüben. Wir denken, dass sich infolge dieser technischer Schwierigkeiten und des damit verbundenen geringen Nystagmus Alexanders Gesetz gar nicht richtig entwickeln konnte (gemäss der Korrelation zwischen Nystagmusintensität und Stärke von Alexanders Gesetz). Dennoch zeigte sich auch bei diesen zwei Probanden eine Zunahme der Nystagmusgeschwindigkeit in Richtung der schnellen Phase des Nystagmus. Da die Kontaktlinsen mit eingelassenen Kupferdrähten nur eine beschränkte Zeit im Auge

belassen werden durften und auch nur eine beschränkte Zeit lang von den Probanden toleriert wurden, konnten die Versuche nicht wiederholt werden.

Bei Proband 4 konnten wir ein umgekehrtes Alexander Gesetz feststellen. In Blickrichtung der langsamen Phase zeigte sich eine Zunahme der Augengeschwindigkeit, in Richtung der schnellen Phase des Nystagmus nahm die Augengeschwindigkeit ab. Dieser Proband wurde einer Warmspülung links unterzogen. Jeffcoat et al. (2008) verglichen in ihrer Arbeit unter anderem die Kaltspülung (periphere vestibuläre Inhibition) und die Warmspülung (periphere vestibuläre Exzitation) miteinander. Bei der unilateralen Kaltspülung bzw. vestibulären Inhibition konnten sie eine Zunahme der Nystagmusgeschwindigkeit bei Blick in Richtung der schnellen Phase des Nystagmus gemäss Alexanders Gesetz feststellen. Bei der unilateralen Warmspülung bzw. vestibulären Exzitation hingegen zeigte sich eine Zunahme der Nystagmusgeschwindigkeit bei Blick in Richtung der langsamen Phase, also ein umgekehrtes Alexander Gesetz. Sie schlossen daraus, dass die Auswirkung der Blickpositionsänderung auf die Augengeschwindigkeit davon abhängig ist, ob die extraokulären Motoneurone inhibiert oder exzitiert werden. Bei unseren Versuchen mit Warmwasserspülung zeigten drei von fünf Alexanders Gesetz, einer ein umgekehrtes Alexander Gesetz und einer keine signifikante Änderung der Nystagmusgeschwindigkeit von der Augenposition. Um die Hypothese von Jeffcoat et al. (2008) zu widerlegen oder zu bestätigen, bräuchte es aber eine größere Anzahl an spezifischen Versuchen und sollte sicherlich Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.

Der Nachweis des ersten Auftretens von Alexanders Gesetz

Um das erste Auftreten einer Abhängigkeit der Nystagmusgeschwindigkeit von der Augenposition zu definieren, haben wir die in bisherigen wissenschaftlichen Untersuchungen benutzte Methode nochmals analysiert. Robinson et al. (1984) zogen einen linearen Fit durch die horizontale Augengeschwindigkeiten als Funktion der horizontalen Augenposition. Dies wurde für aufeinanderfolgende Datenblocks durchgeführt. Ein Datenblock beschrieb den Zeitabschnitt, in dem die Blickrichtung nach rechts bzw. links gehalten wurde. Der Datenblock, welcher als erster in den weiteren Berechnungen verwendet wurde, musste in Richtung der schnellen Nystagmusphase sein, damit nicht fälschlicherweise eine Geschwindigkeitsänderung aufgrund der zunehmenden vestibulären Stimulation als Abhängigkeit von der Augenposition gewertet und damit fälschlicherweise als Alexanders Gesetz identifiziert würde. Diese berechtigte Einschränkung kann aber dazu führen, dass die

Abhängigkeit der Geschwindigkeit von der Augenposition zu spät entdeckt wird. Wir haben eine neue Methode entwickelt, welche diesem Konflikt Rechnung trägt. Dazu haben wir die Gleichung 1 benutzt (siehe Probanden und Methode). Um die beiden Methoden zu vergleichen haben wir bei unseren Daten beide angewendet. Die Ergebnisse zeigten, dass unsere Methode tatsächlich die frühere Beobachtung von Alexanders Gesetz zulässt. Des Weiteren haben wir, um weitere Artefakte zu vermeiden, den vestibulären Reiz mit Hilfe des Drehstuhles abrupt gesetzt und damit versucht, Störeffekte durch Eigenschaften der thermischen Dynamik zu reduzieren.

Korrelation zwischen vestibulärem Nystagmus und der Stärke von Alexanders Gesetz

Für den Vergleich des vestibulären Nystagmus und der Stärke von Alexanders Gesetz haben wir die mittleren horizontalen Geschwindigkeiten sowie die Steigungen ermittelt und einander gegenübergestellt. Es zeigte sich, dass bei höheren Nystagmusgeschwindigkeiten auch höhere Steigungen gemessen werden. Damit nimmt die Stärke der Abhängigkeit der Nystagmusgeschwindigkeit von der Augenposition bei Zunahme des Nystagmus zu. Dies wäre mit der Hypothese von Robinsons et al. (1984) und Hess et al. (1982) vereinbar, dass Alexanders Gesetz ein zentraler Kompensationsmechanismus mit dem Ziel den Blick wenigstens in eine Richtung zu stabilisieren ist. Mit Gleichung 3 wurden die Zeitkonstanten für den neuronalen Integrator berechnet. Es ergibt sich, dass die Zeitkonstante umso kürzer ist, je grösser die Steigung ist. Mit stärkerem Nystagmus, bzw. höherer Nystagmusgeschwindigkeit, verkürzt sich die Zeitkonstante des neuronalen Integrators exponentiell und erreicht eine Sättigung bei sehr starkem Nystagmus. Damit kann die Blickhaltefunktion nicht aufrechterhalten werden. Dieser postulierte Kompensationsmechanismus als Summationseffekt (zwischen vestibulärem Nystagmus und Blickrichtungsnystagmus), vermag zwar den Blick in einer Richtung zu stabilisieren, in der anderen Richtung würde aber in Kauf genommen werden, dass der Nystagmus sich verstärkt. Hegemann et al. (2007) beschrieben in ihrer Arbeit einen anderen adaptiven Prozess. Sie postulierten das Vorhandensein mehrerer horizontaler Integratoren im Sinne eines neuronalen Netzwerkes. Bereits Cannon et al. (1983) stellten das Konzept multipler Integratoren in ihrem Model des neuronalen Netzwerkes auf. Würden also funktionell verschiedene horizontale Integratoren bestehen, würde dies ein unterschiedliches Verhalten und schliesslich die unterschiedliche Auswirkung je nach Blickrichtung erklären. Das heisst, der neuronale Integrator würde in der schnellen Blickrichtungsphase instabil werden. Bockisch et al. (2008)

zeigten in einer 3D-Analyse bei Patienten mit vestibulärem Defizit, dass der horizontale neuronale Integrator nicht durch eine einzelne Zeitkonstante beschrieben werden kann. Vielmehr variiere die Zeitkonstante mit der Blickrichtung, das heisst, je nach Blickrichtung würde die Zeitkonstante des neuronalen Integrators zunehmen, abnehmen oder gleich bleiben.

Analyse der unterschiedlichen Reizmuster

Wir haben unsere Probanden verschiedenen Reizmustern ausgesetzt, einer unilateralen (kalten bzw. warmen) und einer bilateralen bithermalen Ohrspülung. Die unilaterale Spülung beschreibt ein unphysiologisches Reizmuster, welches zentral zu einem Ungleichgewicht an Informationsgewinnung führt, wie dies auch bei einer einseitigen Vestibularläsion der Fall ist. Während einer physiologischen Reizung, wie z.B. bei einer Kopfdrehung, wird auf der einen Seite der horizontale Bogengang stimuliert, auf der anderen hingegen inhibiert. Robinson et al. (1984) konnten Alexanders Gesetz nur während unilateraler kalorischer Prüfung auslösen, nicht aber während sinusförmiger Drehung und schlossen daraus, dass eine auf die Bogengänge reziprok wirkende Reizsetzung keinen adäquaten Reiz darstelle, um Alexanders Gesetz auszulösen.

Um diese Hypothese zu überprüfen, wollten wir ein möglichst physiologisches Reizmuster schaffen. Wir haben uns überlegt, dass eine asymmetrische bilaterale Ohrspülung eine reziproke Reizung der Bogengänge darstellt und dies damit einem physiologischen Reizmuster entsprechen würde, sofern die kalorische Stimulation auf beiden Seiten exakt gleich ist. Zumindest wäre der Reiz aber sehr nahe der physiologischen Reizung und damit dürfte die Steigung von Alexanders Gesetz nicht zunehmen, sondern müsste gleich bleiben oder sogar geringer werden als bei unilateralem Reiz. Wäre tatsächlich nur der unphysiologische Reiz der Auslöser von Alexanders Gesetz, wäre zu erwarten, dass während bilateraler Ohrspülung Alexanders Gesetz nicht auftritt oder zumindest schwächer ausgeprägt ist. Alle unsere Probanden entwickelten während bilateraler Ohrspülung Alexanders Gesetz. Es trat sogar im Vergleich mit der unilateralen Versuchsreihe früher auf und war stärker ausgeprägt, auch im interindividuellen Vergleich. Die bilaterale bithermale Spülung stellte einen sichtlich stärkeren vestibulären Reiz dar, welcher höhere Nystagmusgeschwindigkeiten zur Folge hatte. Wenn wir die oben beschriebene Korrelation zwischen Geschwindigkeit und Steigung anwenden, führt die bilaterale Reizsetzung zu höheren Nystagmusgeschwindigkeiten und damit gemäss oben beschriebener Korrelation zu höheren Steigungswerten. Dies

bedeutet, dass die Zeitkonstante des neuronalen Integrators kürzer wird und somit die Blickhaltefunktion umso schlechter aufrechterhalten werden kann.

Zeitliche Entwicklung und Zeitkonstanten

Um die zeitliche Entwicklung von Alexanders Gesetz zu beschreiben, haben wir die Zeitkonstanten des vestibulären Nystagmus, der vestibulären Adaptation und der Abhängigkeit der Augengeschwindigkeit von der Augenposition berechnet. Zwischen der Entwicklung bzw. den Zeitkonstanten des vestibulären Nystagmus und der Abhängigkeit der Augengeschwindigkeit von der Augenposition zeigte sich trotz durchschnittlich ähnlichen Werten keine signifikante Korrelation. Bei der warmen Spülung entwickelte sich der vestibuläre Nystagmus am langsamsten, wie auch Alexanders Gesetz. Interessanterweise entwickelte sich bei der kalten Spülung der vestibuläre Nystagmus schneller als bei der bilateralen, bei der bilateralen aber entwickelte sich die Abhängigkeit der Geschwindigkeit von der Augenposition schneller. Dies würde bedeuten, dass die Entwicklung von Alexanders Gesetz stärker abhängt von der Nystagmusintensität als von der Schnelligkeit der Entwicklung des vestibulären Nystagmus. Wie oben bereits diskutiert, zeigt sich auch hier, dass die Stärke von Alexanders Gesetz von der Nystagmusintensität abhängt.

Robinson et al. (1984) behaupteten aufgrund ihrer Daten, dass für die Entwicklung von Alexanders Gesetz der vestibuläre Nystagmus mindestens eine halbe Minute andauern müsse. Obwohl bei unseren Probanden individuell grosse Unterschiede bestanden, entwickelte sich Alexanders Gesetz bei mehr als der Hälfte der Versuche (13/19, 68 %) auch schon unter einer halben Minute.

Die bei unseren Probanden ermittelten Zeitkonstanten der vestibulären Adaptation entsprechen den in der Literatur erwähnten Zeitkonstanten während kalorischer Spülung mit abrupter Reizsetzung (Formby und Robinson 2000).

Nach 4 Minuten wurde die Ohrspülung beendet, die Augenbewegungen aber für weitere Minuten beobachtet. Die Abnahme von Alexanders Gesetz entwickelte sich mit einer längeren Abklingkonstante als die des vestibulären Nystagmus. Alexanders Gesetz kann also, wenn es einmal ausgelöst wurde, auch noch bei abklingenden sehr geringen Nystagmusgeschwindigkeiten nachgewiesen werden. Wenn der maximale Nystagmus allerdings niedrig ist, dann entwickelt sich kein signifikantes Alexander Gesetz, wie bei zwei Versuchen gezeigt wurde. Ein eindeutiger Schwellenwert kann leider aus den vorliegenden Daten nicht bestimmt werden.

Entspräche Alexanders Gesetz, wie von Robinson et al. (1984) und Hess et al. (1982) vorgeschlagen, einem Kompensationsmechanismus, um den vestibulären Nystagmus zu minimieren und damit eine Blickstabilisierung wenigstens in eine Richtung zu erreichen, warum sollte es dann auch noch bei so tiefen Werten nachgewiesen werden? Bei diesen tiefen Nystagmusgeschwindigkeiten könnten auch andere Kompensationsmechanismen (visuelle Fixation oder langsame Blickfolgebewegung) wirken, um die verbleibende Nystagmusgeschwindigkeit zu reduzieren, ohne den Nachteil den Nystagmus in die andere Richtung zu verstärken. Würde das Phänomen von Alexanders Gesetz entstehen, weil der neuronale Integrator in Richtung der schnellen Nystagmusphase instabil wird, wie oben beschrieben, könnte es sein, dass diese Instabilität weiter besteht und sich trotz reduzierter Nystagmusgeschwindigkeit noch nicht vollständig erholt hat. Allerdings wäre damit die initiale Adaptation des neuronalen Integrators deutlich schneller als die Readaptation zur Ausgangssituation, welche bei nahezu allen Readaptationsprozessen üblicherweise schneller vonstatten geht, als die eigentliche Adaptation. Eine Begründung dafür ist uns nicht bekannt.

Dreidimensionalität von Alexanders Gesetz

Der vestibuläre Nystagmus schlägt gewöhnlich nicht rein horizontal, sondern besitzt auch eine vertikale und torsionelle Komponente. Der dreidimensionalen Ausrichtung des Nystagmus wurde erst in wissenschaftlichen Untersuchungen durch Hegemann et al. (2007) Rechnung getragen. Wir haben die vertikale und torsionelle Geschwindigkeit bei horizontalem Augenpositionswechsel untersucht. Die vertikale Geschwindigkeit war niedrig wie auch deren Änderung bei horizontalem Blickwechsel, aber es zeigte sich eine Zunahme bei Blick in die horizontal schnelle Phase. Die torsionelle Geschwindigkeit sowie ihre Änderung mit horizontalem Blickpositionswechsel waren deutlich höher und nahmen ebenfalls zu bei Blick in die horizontal schnelle Phase. Die höhere torsionelle Nystagmusgeschwindigkeit führt zu einer stärkeren Entwicklung von Alexanders Gesetz (höherer Steigungswert) und damit zur kürzeren Zeitkonstante des torsionellen neuronalen Integrators. Der torsionelle Integrator scheint also anders beeinflusst zu werden als der vertikale. Obwohl die neuroanatomische Lokalisation wahrscheinlich die gleiche ist, zeigt sich hiermit, dass die beiden Integratoren funktionell individuell arbeiten. Bockisch et al. (2008) haben bereits in ihrer Arbeit die funktionelle Unabhängigkeit des torsionellen und vertikalen Integrators bei Patienten mit vestibulärem Defizit nachweisen können. Wie und warum es zu dieser unterschiedlichen Einwirkung auf den vertikalen und torsionellen

Integrator und damit zu einer unterschiedlichen Auswirkung kommt, bleibt weiterhin unklar. Die Beeinflussung des vertikalen und torsionellen Integrators durch den horizontalen wird aber deutlich und bestätigt die Hypothese vom Bestehen eines dreidimensionalen neuronalen Netzwerkes.

Wenn es sich also um ein neuronales Netzwerk handelt, stellt sich die Frage, ob eine vertikale Blickpositionsänderung einen Einfluss auf die horizontale, vertikale und torsionelle Geschwindigkeit hat. Die vertikale Geschwindigkeit war gering, dennoch zeigte sich eine Zunahme der Geschwindigkeit bei Blick in die vertikal schnelle Phase gemäss Alexanders Gesetz. Ebenfalls war eine horizontale und torsionelle Geschwindigkeitsänderung abhängig von der vertikalen Blickposition zu beobachten, hier besteht aber ein komplexerer Zusammenhang und die Aussage bezüglich des Zutreffens von Alexanders Gesetz ist schwierig. Einerseits scheint die Versuchsanordnung (Stimulation welchen Bogenganges) eine Rolle zu spielen, andererseits scheint die Art des Reizmusters einen Einfluss zu haben. Dennoch ist die Abhängigkeit der dreidimensionalen Geschwindigkeit von der Blickposition deutlich und damit die Hypothese des Vorliegens eines neuronalen Netzwerkes bestätigt.

Zusammenfassung

Die Analyse unserer Daten bezüglich der zeitlichen Entwicklung, der Reizmuster bzw. des Auslösers sowie der Dreidimensionalität von Alexanders Gesetz führten uns zu neuen Schlüssen bezüglich der Mechanismen von Alexanders Gesetz. Aus unseren Daten schließen wir, dass das Phänomen von Alexanders Gesetz nicht ein simpler Kompensationsmechanismus ist, welcher durch einen horizontalen und einen vertikalen/torsionellen Integrator erzeugt wird, sondern viel eher auf eine Instabilität eines neuronalen Netzwerkes zurückzuführen ist. Des Weiteren haben wir erstmalig die dreidimensionale Auswirkung auf das Netzwerk der neuronalen Integratoren aufgezeigt.

Literaturverzeichnis

Alexander G (1912). Die Ohrenkrankheiten im Kindesalter. In: Handbuch der Kinderheilkunde, herausgegeben von Schlossmann A. Verlag von F.C.W. Vogel, Leipzig, S. 84-96.

Bárány R (1907). Physiologie und Pathologie des Bogengangapparates beim Menschen. Deuticke, Wien.

Becker W, Klein H-M (1973). Accuracy of saccadic eye movements and maintenance of eccentric eye of eccentric eye positions in the dark. Vision Res 13:1021-34.

Belknap DB, McCrea RA (1988). Anatomical connections of the prepositus and abducens nuclei in the squirrel monkey. J Comp Neurol 268:13-28.

Bockisch CJ, Hegemann Stefan (2008). Alexander's law and the oculomotor neural integrator: three-dimensional eye velocity in patients with an acute vestibular asymmetry. J Neurophysiol 100:3105–3116.

Boenninghaus HG, Lenarz T (2005). Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. 12. Auflage, Springer, Heidelberg, S.45-56.

Brodal A (1983). The perihypoglossal nuclei in the macaque monkey and the chimpanzee. J Comp Neurol 218:257-69.

Büttner U, Siebold C (1998). Fixation. In: Klinische Neuroophthalmologie, herausgegeben von Huber A und Kömpf D, Georg Thieme, Stuttgart, S.86-87.

Cannon SC, Robinson DA, and Shamma S (1983). A proposed neural network for the integrator of the oculomotor system. Biol. Cybernetics 49:127-136.

Doslak MJ, Dell'Osso LF, Daroff RB (1982). Alexander's law. a model and resulting study. Ann Otol Rhinol Laryngol 91:316- 322.

Formby C, Robinson DA (2000). Measurement of vestibular ocular reflex (VOR) time constants with a caloric step stimulus. *Journal of Vestibular research* 10:25-39.

Hegemann S, Straumann D, Bockisch C (2007).. Alexander's law in patients with acute vestibular tone asymmetry – evidence for multiple horizontal neural integrators. *J Assoc Res Otolaryngol* 8(4):551-61.

Hepp K (1990). On Listing's Law. *Commun. Math. Phys.* 132: 285-292.

Hess K (1982). Do peripheral- vestibular lesion in man affect the position integrator of the eyes? *Neurosci Lett Suppl* 10:242-243.

Hess K, Reisine H, Dürsteler MR (1985). Normal eye drift and saccadic drift correction in darkness. *Neuro-ophthalmology* 5:247-52.

Jeffcoat B, Shelukhin A, Fong A, Mustain W, Zhou W (2008). Alexander's Law revisited. *J Neurophysiol* 100:154-159.

Langer T, Kaneko CRS, Scudder CA, Fuchs AF (1986). Afferents to the abducens nucleus in the monkey and cat. *J Comp Neurol* 245:379-400.

Leigh RJ, Zee DS (2006). *The Neurology of Eye Movements*. Fourth edition, Oxford University Press.

McFarland JL, Fuchs AF (1992). Discharge patterns in nucleus prepositus hypoglossi and adjacent medial vestibular nucleus during horizontal eye movement in behaving macaques. *J Neurophysiol* 68:319-32.

Robinson DA (1975). Oculomotor control signals. In: *Basic mechanisms of ocular motility and their clinical implications*, edited by Lennerstrand G, and Bach-y-Rita P. Oxford – New York-Toronto-Sidney-Braunschweig: Pergamon Press, pp.337-378.

Robinson DA, Zee DS, Hain TC, Holmes A, Rosenberg LF (1984). Alexander's law: Its Behavior origin in the human vestibulo-ocular reflex. *Ann Neurol* 16:714-722.

Tweed D, Vilis T (1990). Geometric relations of eye position and velocity vectors during saccades. Vision research 1:111-127.

Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei allen, die mir die Arbeit an meiner Dissertation ermöglichten und erleichterten, ganz herzlich danken:

- Stefan Hegemann, dem Leiter dieser Arbeit, der mein Interesse an Alexanders Gesetz und an einer neurophysiologischen Arbeit weckte und mich jederzeit unterstützte.
- Christopher J. Bockisch, dem Forschungsoberassistenten im iZSG, der die Datenerfassung und Analyse mittels Matlab betreute, die mathematischen Formeln entwickelte und immer für Besprechungen und Diskussionen bereit war und geduldig alle Fragen beantwortete.
- Prof. R. Probst, Direktor der Klinik für Ohren-, Nasen-, Hals- und Gesichtschirurgie, für die wertvollen Anmerkungen.
- all unseren Probanden, welche bereit waren mit Zeit und Mut an unseren Versuchen teilzunehmen.
- meinen Eltern, meiner Schwester und meinen Freunden für die moralische und mentale Unterstützung während der Arbeit und während der gesamten Ausbildung.

Curriculum vitae

Martina Susac

7. Mai 1981	Geboren in Schlieren ZH
	Bürgerort: Dietikon ZH
1988- 1994	Primarschule in Dietikon ZH
1994- 2001	Gymnasium Kantonsschule Limmattal, Urdorf
2001	Matura Typus B absolviert
2001- 2007	Studium der Humanmedizin an der Universität Zürich
Februar- Juli 2005	Austauschsemester an der Charité-Universitätsmedizin in Berlin
November 2007	Staatsexamen der Humanmedizin an der Universität Zürich
2006- 2009	Doktorandin am Interdisziplinären Zentrum für Schwindel und Gleichgewichtsstörungen
2008- 2009	Assistenzärztin Innere Medizin, Zürcher Höhenklinik Wald
2009	Assistenzärztin Innere Medizin, Limmattalspital Schlieren